

Aus der Urologischen Klinik
der
Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Der Einfluß von Laserstrahlen auf die Wundheilung bei Ratten

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Würde des Doktors der Medizin
der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz

dem Fachbereich Medizin vorgelegt

von
Jan S. Kana
aus Kremsier

Mainz 1980

ואמר אליו: בפירוטו בספר שיגשג: אי אפשר לעדן

שהיה חכם באמצע הרפואה בס' יתה. ארז הקבר:

וזק העצמו בה ירד כי כל אי שהוצא בלפי טלח בה

הנה יתיק יותר ממה שיוציא.

(למב"ק, פרוש לפרקי אבוקרט. מאמר ראשון, א.)

Aus der Urologischen Klinik
der
Johannes Gutenberg-Universität Mainz

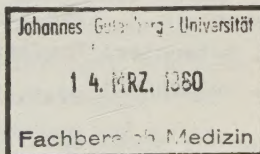
Der Einfluß von Laserstrahlen
auf die Wundheilung bei Ratten

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Würde des Doktors der Medizin
der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz

dem Fachbereich Medizin vorgelegt

von

Jan S. Kana
aus Kremsier



Mainz 1980



Dekan: Professor Dr. med. H. Leithoff

1. Gutachter: Professor Dr. med. R. Hohenfellner

2. Gutachter: priv.-Doz. Dr. med. habil. G. Hutschenreiter

Tag der mündlichen Prüfung: 21. Mai 1900.

Ich habe die Dissertation mit dem Titel " Der Einfluß von Laserstrahlen auf die Wundheilung bei Ratten " selbständig angefertigt; ich habe außer den im Schriftenverzeichnis angegebenen Hilfsmitteln keine weiteren benutzt und alle Stellen, die aus dem Schrifttum entnommen sind, nach der Fundstelle unter Angabe von Titel, Auflage und Erscheinungsjahr, Band und Seite des Werkes kenntlich gemacht.

fac



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546305_0090

I N H A L T

A b s t r a c t	1
VERZEICHNIS DER BENUTZTEN SYMBOLE	2
EINLEITUNG UND FRAGESTELLUNG	3
MATERIAL UND METHODIK	11
Versuchstiere	11
Lichtquellen	11
Bestrahlungsaufbau	13
Manipulationen an den Ratten	16
Dosierungsschema	16
Auswertungsmethoden	17
Makromorphologie	17
Photodokumentation und Wundflächenbestimmung	18
Traktionsversuch	18
Bestimmung der Kollagenhydroxyprolin- konzentration	21
Statistische Auswertung	23
ERGEBNISSE	25
Makromorphologische Befunde	25
Kollagenhydroxyprolinkonzentration im Narbengewebe	29
Wundgröße	32
Reißfestigkeit des Narbengewebes	36
INTERPRETATION DER ERGEBNISSE UND DISKUSSION	40
Erste Hypothese	40
Zweite Hypothese	42
Dritte Hypothese	44
Vierte Hypothese	46
Fünfte Hypothese	49
Schlußbemerkung	50
ZUSAMMENFASSUNG	54
REFERENZEN	56
A n h a n g	64

A B S T R A C T

J.S.Kana: The effect of laser radiation on wound healing in rats.

A study was made to find out whether laser radiation of low power density would effect the healing of open skin wounds in rats. He-Ne-laser ($\lambda=632.8$ nm) and Ar-laser ($\lambda=514.5$ nm) at constant power density 45 mW/cm^2 were used for the daily exposure of the wounds. The collagen hydroxyprolin concentration in the scar tissue was determined. The rate of wound closure was followed by photographing the wounds from a constant distance. He-Ne-laser irradiation had a statistically significant stimulating effect on collagen synthesis in the wound, with a maximum at energy density level of 4 J/cm^2 . The rate of wound closure was enhanced significantly between the 3rd and 12th post-operative days. Energy density 20 J/cm^2 daily caused a slight deceleration of wound healing. The in situ measurements of tensile strength showed some increased tensile strength of the irradiated wounds. The Ar-laser exposition caused a significant increase in collagen concentration both in irradiated and in non-irradiated contralateral wounds, indicating some systemic effects of local exposure with green light. An acceleration of the healing rate in irradiated wounds was not registered. The wound contraction up to the 3rd day of experiment was inhibited by a more compact and harder crust under green light exposure of 20 J/cm^2 . The described effects were not specific for the laser light. The incoherent monochromatic light produced the same effects, though in other quantity. The possibility of a wavelength selective influence of coherent light on the metabolic processes in wound healing are discussed, as well as the associated problem of the possible cancerogenic effects of laser radiation.

VERZEICHNIS DER BENUTZTEN SYMBOLE

Å	Ångström ($=10^{-10}$ m)
AE	arbiträre Einheiten
Ar	Argon (Laser)
C	unabhängige Kontrollen
cw	continuous wave (laser) = Dauerstrichlaser
d	absolute Dehnung (in mm)
DS	dosis singula
DT	dosis totalis
ε	Dehnung (definitionsgemäß)
E	Elastizitätsmodul
EF	Eichfaktor
F	Kraft
He-Cd	Helium-Cadmium (Laser)
He-Ne	Helium-Neon (Laser)
Hyp	Hydroxyprolin
J	Joule (= Ws)
K	abhängige Kontrollen
λ	Wellenlänge
m	Elastizitätsequivalent
$m\mu$	= nm = 10^{-9} m
mW	milliwatt = 10^{-3} W
ν	Freiheitsgrade
n	Anzahl der Objekte
N	Newton
Nd	Neodymium (Laser)
nm	= 10^{-9} m
ns	= 10^{-9} s
P	Pond
σ	Spannung
s	Standardabweichung
$\bar{x}$	Arithmetisches Mittel

EINLEITUNG UND FRAGESTELLUNG

Laser (Akronym von "light amplification by stimulated emission of radiation") haben seit der Konstruierung des ersten Lasergerätes 1960 durch Maiman (Maiman, 1960) die Methodologie vieler Forschungsgebiete erweitert. Sie ermöglichten Realisation und Vervollkommnung von Ideen, die prinzipiell bereits ausgearbeitet waren (z.B. Lichtkoagulation in der Ophthalmologie, Meyer-Schwickerath, 1954 → Kapany et al, 1963; Konstruktion und Rekonstruktion des Hologramms in der Holographie, Gabor, 1948; Gabor, 1949 → Leith & Upatnieks, 1962). Auf anderen Gebieten führten die Laser zur Entwicklung neuer Methoden , zu neuen Fragestellungen und zu neuen Erkenntnissen.

Es sind die hohe Monochromatizität und die räumliche und temporale Kohärenz der Laserstrahlen, die das Licht der Laserquelle von dem der klassischen Lichtquelle absondern. Sie ermöglichen die optimale Fokussierung des Laserlichtes auf eine minimale Fläche und somit die Erreichung einer großen Energiedichte. Im Impulsbetrieb des Lasergerätes kann dank der kurzen Applikationszeit (ms bis ns) auch bei kleiner Ausgangsleistung des Lasers eine extrem hohe Leistungsdichte (Lichtintensität) erzielt werden. Die Ausgangsenergie (output) des Lasers ist allein kein Specificum des Lasers, da mit klassischen Lichtquellen bei entsprechendem technischem Aufwand vergleichbare und größere Ausgangsenergien von inkohäerentem Licht erreichbar sind (Zeitler & Wolbarsht, 1971). Die Kohärenz des Laserlichtes ist die Voraussetzung für verschiedene optische phasenabhängige Phänomene. Das Laserlicht unterliegt im übrigen denselben Gesetzmäßigkeiten der klassischen Optik (Refraktion, Reflexion, Absorption, Diffraction etc.) wie das inkohäerente Licht.

In der photobiologischen Forschung standen am Anfang der Laserära vor allem die, aus der populären Literatur wohl bekannten, destruktiven Effekte des Laserlichtes im Zentrum des Interesses (Fine & Klein, 1965). In der Medizin fanden sie ihre praktische Verwendung außer in der Ophthalmologie vor allem in der Dermatologie und in der Endoskopie (Goldman, 1969; Kaplan & Sharon, 1976; Grotelueschen, 1978). Mit einer Art Schweißen wurde auch versucht, Haut- und Knochenverbindungen durch Laserlicht herzustellen (Foerster & Muuss, 1971). In diesen Applikationen wurden die Impulslaser (Rubin-Laser, Nd-Laser, CO₂-Laser), später auch die Gaslaser (Ar-Laser) benutzt. Bereits zu dieser Zeit wurde demonstriert, daß das Laserlicht als unspezifischer Reizstimulus auf biologische Objekte wirken kann, wenn eine lokale Bestrahlung (z.B. micro-beam-Technik; Berns, 1974) mit Energien, die keine Zerstörung der Zellen herbeizuführen vermochten, erfolgte (Arvanitaki et al, 1968; Fork, 1971).

In späteren Studien mit Enzymen und Enzymsystemen wurde die Photoregulation der biologischen Aktivität mit Lasern angestrebt. Die Inaktivierung von biologisch aktiven Molekülen nach Lichteinwirkung war seit langem bekannt (Downes & Blunt, 1878). An vielen Systemen konnte dagegen eine Lichtsensitivität der makromolekularen Strukturen und Systeme im Sinne einer Enzyminduktion und/oder -aktivierung demonstriert werden (Erlanger, 1976; Hug, 1978). Unter anderem wurde eine wellenlängenspezifische Enzymaktivierung beim Chymotrypsin in vitro beschrieben (Biscar, 1976; Biscar & Malone, 1976; Kollias & Melander, 1976). Eine Erhöhung der metabolischen Aktivität in isolierten Systemen wurde nach Rubin- und He-Ne-Laserbestrahlung beobachtet (Mester et al, 1971d; Mester et al, 1976b; Srivastava & De, 1978). Die bis jetzt bekannten Untersuchungen bestätigen, daß Laserstrahlen von niedriger Energiedichte Veränderungen der Zell- und Gewebsphysiologischen Vorgänge bewirken, die nicht immer im Endeffekt einen eindeutig negativen Wert hätten. Die aktivierende Wirkung des Laserlichtes konnte in etlichen Fällen als überkompensierte Reaktion auf eine minimale bis subletale Schädigung der Zellen durch das kohärente Licht angesehen werden. In anderen Fällen blieb die stimulierende Wirkungsweise unbekannt.

- Einleitung & Fragestellung -

In in-vivo-Arbeiten wurde versucht, mit niedriger Energiedichte des Laserlichtes verschiedene Reparationsvorgänge im Organismus quantitativ oder qualitativ zu modifizieren:

- 1) Induktion einer ausbleibenden Reparatur (Mester et al, 1972; Babayants et al, 1974; Shakhtmeister et al, 1974),
- 2) Beschleunigung der Reparationsvorgänge (Mester et al, 1971b; Mester et al, 1971c; Mester et al, 1973b; Vejrosta et al, 1975; Averbakh et al, 1976; Bogdanovich et al, 1976; Babayan & Farthmann, 1977; Hutschenreiter et al, 1979),
- 3) Qualitative Veränderung der Reparatur (Mester et al, 1974b; Rakhishev, 1976),
- 4) Regulation des Gleichgewichtes zwischen (chronischer) Schädigung und Reparatur (Shakhtmeister et al, 1974; Mester et al, 1977; Krylov et al, 1978).

Mögliche Wirkungen des Lichtes könnten dabei sein:

- a) spezifisch-kausal : z.B. der bakteriostatische oder baktericide Effekt des Laserlichtes bei mikrobieller Entzündung (Deschaux et al, 1968; Bogdanovich et al, 1974; Bogdanovich et al, 1975; Krylov et al, 1978; Agurkova, 1979),
- b) spezifisch-symptomatisch : z.B. wellenlängenselektive Wirkung auf spezifische Substrate oder Vorgänge (Mester et al, 1974a; Zubkova, 1976; Zubkova & Sokolova, 1978),
- c) unspezifisch : z.B. als unspezifische Zufuhr von Energie (Wärme), Beeinflussung der immunologischen Reaktivität (Mester et al, 1978a).

Dieses Schema kann z.Z. nur als Arbeitshypothese angesehen werden, da analytische Daten über die Interaktion der Photonen des sichtbaren Lichtes mit komplexer biologischer Struktur in pathologischen Bedingungen fehlen.

In den meisten im vorhergehenden Absatz zitierten Studien wurde zur Bestrahlung Laserlicht lediglich der Wellenlängen 632,8 nm (He-Ne-Laser) und 694,3 nm (Rubin-Laser) verwendet, entsprechend dem Faktum, daß ein großer Teil der Grundlagenforschung über biologische Effekte des kohärenten Lichtes mit diesen zwei, am längsten bekannten und benutzten Lasertypen erarbeitet wurde.

Wegen des Fehlens eines durch das ganze sichtbare Spektrum durchstimmbaren Lasers (erst in der letzten Zeit versprechen die dye-lasers diese Lücke teilweise auszufüllen) bleibt oft die Forschung nach einer wellenlängenspezifischer Beeinflussung der biologischen Vorgänge begrenzt auf die Wellenlängen der üblichen Lasergeräte.

In den erwähnten Versuchen zur Beeinflussung der Wundheilung durch Laserbestrahlung wurden verschiedene Reaktionen beschrieben entsprechend den verwendeten dosimetrischen Parametern bei der Bestrahlung, wobei die Angaben hierzu oft fehlen. Die Analyse der experimentellen Ergebnisse ist durch die Verwendung von verschiedenen Versuchstieren mit verschiedenen, variablen (und nicht beschriebenen) optischen Eigenschaften der bestrahlten Gewebe erschwert. Am meisten mangelt es jedoch in diesen Studien an objektiven Parametern der Wundheilung. Die Bestrahlungseffekte werden nach klinischen Aspekten und histologischen Befunden beurteilt. Quantifikation von Bestrahlungsparametern und von Parametern der Wundheilung und statistische Aussagen über die Abhängigkeit zwischen beiden sind in den ausgewerteten Studien kaum anzutreffen. Es erfolgten oft keine adäquaten Kontrollversuche (inkohärentes Licht), um die spezifischen Effekte des Laserlichtes festzustellen. Versuche zu diesem Thema mit anderen Wellenlängen als oben erwähnt sind nicht bekannt.

Auf Grund von in-vitro-Experimenten verschiedener Arbeitsgruppen können folgende Hypothesen über den Einfluß von Laserstrahlen auf die Wundheilung aufgestellt werden:

Hypothese I

Die Kollagenkonzentration in Narbengewebe ist nach Bestrahlung der Wunden mit He-Ne-Laserlicht ($\lambda=632.8$ nm) bestimmter dosimetrischer Parameter höher als in unbestrahltem Narbengewebe.

Hypothese II

Es gibt ein Optimum der Bestrahlungsparameter in Bezug auf Maximum der Kollagenkonzentration im bestrahlten Gewebe.

Hypothese III

Die Wundgrößen nach Laserbestrahlung sind zu bestimmten Zeit-

punkten nach der Wundsetzung kleiner als bei unbestrahlten Tieren.

Hypothese IV

Es gibt ein Optimum der Bestrahlungsparameter in Bezug auf Maximum der Zuheilungsgeschwindigkeit der laserbestrahlten Wunden.

zu I.: In verschiedenen in vitro Studien konnte eine Stimulation der Fibroblastenproliferation nach Bestrahlung mit kohäerentem Rotlicht nachgewiesen werden (Hardy et al, 1967; Mester, 1976b; Moskalik et al, 1977; Stepanov et al, 1977), und es wurde eine Steigerung der metabolischen Aktivität der Fibroblasten beobachtet (Mester, 1976a). Ähnliche Reaktionen wurden bei in vivo Versuchen gefunden (Shakhtmeister et al, 1974; Zadorozhnyi et al, 1976). Diese Aktivierung der Fibroblasten, besonders die gesteigerte metabolische Aktivität, dürfte in einer Vermehrung der Kollagensynthese resultieren.

zu II.: Die Formulierung dieser Hypothese setzt voraus, daß bereits ein qualitativer Nachweis der erhöhten Kollagenproduktion durch das Laserlicht vorliegt (laut Hypothese I). Die Funktion der Kollagenbildung im bestrahlten Gewebe in Bezug auf die Bestrahlungsparameter ist nur in wenigen Arbeiten angedeutet (Mester et al, 1971b; Mester et al, 1973b; Vejrosta et al, 1975; Averbakh et al, 1976). Wir nehmen an, daß es sich bei der Einwirkung von Laserstrahlen auf die Zellen um ein quantitatives und quantifizierbares Problem handelt, und daß diese quantitative Relation in situ durch eine eventuelle Systemreaktion nicht verwischt wird.

zu III.: Die Verkleinerung eines Hautdefektes ist in den frühen Phasen der Wundheilung auf eine primäre Kontraktion des Gewebes zurückzuführen, in den späteren Stadien auf die sekundäre, durch Bildung von Kollagenfasern bewirkte Kontraktion und auf die Epithelisierung der Wunde von Randbezirken ausgehend. Es wurde über Beschleunigung der Verkleinerung von Hautdefektwunden nach Laserbestrahlung be-

richtet (Mester et al, 1971b; Mester et al, 1973b; Averbakh et al, 1976). Histologische Korrelate der Stimulation der Kollagenfaserbildung und der Epithelisierung wurden beschrieben (Mester et al, 1971b; Mester et al, 1971c; Zadorozhnyi et al, 1976). Über den Einfluß des kohärenten Lichtes auf die primäre Kontraktion des Gewebes nach der Wundsetzung, die einen funktionellen Charakter hat und darum in den morphologisch-histologischen Untersuchungen nicht erfasst wurde, liegen keine Daten vor. Iniushin (Iniushin, 1972) nimmt an, daß besonders die energetisch labilen Anfangsphasen der reparativen Prozesse gegenüber der Energie der kohärenten Strahlung empfindlich seien. Über den quantitativen Anteil der einzelnen drei Mechanismen an der Verkleinerung der Wunde können keine verlässlichen Annahmen gemacht werden.

zu IV.: Die Argumentation zu dieser Hypothese ist analog der der zweiten Hypothese. Indirekt weisen auf eine derartige quantitative Abhängigkeit experimentelle Arbeiten hin (Mester et al, 1971b; Averbakh et al, 1976).

Aus der Literatur sind wenige Arbeiten bekannt, in denen die Spezifität der biologischen Wirkung von monochromatischem kohärentem, linear polarisiertem Licht gegenüber nicht polarisiertem inkohärentem Licht derselben Wellenlänge untersucht wurde. Dieser Mangel ist historisch leicht zu verstehen: im Bereich der hohen Energie- und Leistungsdichten der gepulsten Laser gab es zur Zeit der ersten biologischen Versuche keine entsprechende inkohärente Lichtquelle. Als später auch mit niedrigeren Energie- und Leistungsdichten des Laserlichtes (u.a. Dauerstrichlaser) gearbeitet wurde, erfolgten ebenfalls keine vergleichenden Untersuchungen mit klassischen Lichtquellen. In unserer Versuchsanordnung wird als Kontrolle das annähernd monochromatische, nicht polarisierte, inkohärente Licht einer thermischen Lichtquelle verwendet.

Das biologische Gewebe, die Zellen, selbst die des für die Wahrnehmung von Licht spezifischen Organs, des Auges, funktionieren als quadratischer Detektor, was die Phase der anfallenden

elektromagnetischen Schwingung betrifft. Sie nehmen nicht die Phase wahr, sondern nur den Betrag des Quadrats der Amplitude der Welle - die Energie. Inwieweit die temporale Kohärenz der Welle sich auf eine Art in den physikalisch-chemischen Vorgängen der Zelle auswirken könnte, wird theoretisch behandelt (Fröhlich, 1970; Iniushin & Chekurov, 1975; Bhaumik et al, 1978). Ebenso ist die Rolle der Polarisierung für die biologische Wirksamkeit der Lichtstrahlen unklar. Bei in vitro Versuchen wurde die Wirksamkeit des (polarisierten) He-Ne-Laserlichtes fast erreicht, wenn das Licht einer inkohärenten Lichtquelle polarisiert wurde. Das nicht polarisierte Licht übte dagegen keine vergleichbare Wirkung aus (Mester et al, 1978b). Nur in wenigen in vivo Experimenten wurde parallel mit Laser auch mit inkohärentem Licht vergleichbarer Parameter gearbeitet (Korytnyi & Askarova, 1974; Shakhtmeister et al, 1974; Babayan & Farthmann, 1977; Hutschenreiter et al, 1979). Es wurden dabei im Bereich der niedrigen Energie- und Leistungsdichten nur quantitative Unterschiede im Effekt beschrieben. Wir können die fünfte Hypothese wie folgt formulieren:

Hypothese V

Die Versuchsanordnung dieser Studie läßt nur quantitative Unterschiede im Effekt auf die Wundheilung zwischen dem kohärenten und dem inkohärenten Licht feststellen, qualitative Unterschiede (Spezifität der Wirkung des Laserlichtes) lassen sich auf dem kognitiven Niveau der vorgelegten Studie nicht nachweisen.

Es gibt nur wenige experimentelle Daten über die Wirkung von Laserlicht des grün-blauen Bandes des Lichtspektrums in niedrigen Energie- und Leistungsdichtedosierungen auf biologische Objekte. Es wurde eine Stimulation der Zellteilung von humanen foetalen Hautfibroblasten und CMP-Adenocarcinom-Zellen nach Laserexposition ($\lambda=530$ nm) der Gewebekultur beschrieben (Rajaraman et al, 1972). He-Cd-Laserlicht ($\lambda=441$ nm) führte zu einer mäßiger Erhöhung des Mitose-Indexes bei einer in-vitro-Kultur von diploiden Zellen des humanen dermatomuskulären embryonalen Gewebes (Stepanov et al, 1977). Ein günstiger Einfluß auf die Differenzierung der Monozyten in Fibroblasten und häufige Mitosen wurde nach Bestrahlung mit

blauem, inkohaerentem, nicht polarisiertem Licht ($\lambda=415-530$ nm) beobachtet (Verdonk, 1937). Eine Steigerung der Zellatmung (Hirnzellen von neugeborenen Ratten) fand sich in vitro nach einer Bestrahlung mit inkohaerentem, nicht polarisiertem Licht der Wellenlängen $\lambda=430-440$ nm und $\lambda=546$ nm (Rounds & Olson, 1967). Ar-Laserlicht (8 Spektrallinien von 457.9 nm bis 514.5 nm) in niedriger Leistungsdichte zeigte an der Haut von Mäusen weder makroskopisch noch mikroskopisch einen negativen Bestrahlungseffekt (Tomson et al, 1974). Für die mögliche biologische Wirksamkeit der in unserer Studie verwendeten Wellenlänge des Ar-Lasers $\lambda=514.5$ nm könnte die Tatsache sprechen, daß das Maximum der Energieemission im Solarspektrum bei der Wellenlänge $\lambda=502$ nm liegt, sodaß in diesem Wellenlängenbereich eine bestimmte Sensitivität der Zellen gegeben sein könnte; die Lichtrezeptorzellen der Retina weisen ihre größte Empfindlichkeit in diesem Bereich auf (Duke-Elder, 1968, S. 571-6).

Da einerseits keine in-vivo-Studien über die Effekte des blauen und grünen Lichtes auf die reparativen Vorgänge bekannt sind und andererseits in-vitro-Versuche dem roten Licht vergleichbare Bestrahlungseffekte erraten lassen, werden für die Ar-Laserlinie $\lambda=514.5$ nm die oben angeführten fünf Hypothesen übernommen.

MATERIAL UND METHODIK

V e r s u c h s t i e r e

Die Experimente wurden an männlichen,weißen Sprague-Dawley-Ratten durchgeführt (Gewicht bei Versuchsbeginn 300 - 320 g). Die Ratten wurden in speziell gebauten Käfigen ohne Streu gehalten, deren Boden und Wände aus Drahtgeflecht bestanden, so daß alle Exkremente durchfallen konnten. Dadurch wurde eine Verschmutzung der Wunden durch Sägemehl vermieden. In einem Käfig wurden je nach Zahl der Tiere in der betreffenden Serie zwei bis vier Ratten plaziert. In einzelnen Käfigen blieben während des ganzen Versuches immer dieselben Tiere, um eine Schädigung der Wunden durch aggressives Verhalten gegenüber neuen Ankömmlingen in den Käfig zu vermeiden.

Die Käfige standen in einem mit indirektem Tageslicht beleuchteten Raum (mittlere Raumtemperatur 20 °C). Alle Tiere erhielten Futter (Altromin Standard Diät - Ratten, Mäuse) und Leitungswasser ad libitum. Die Ratten wurden mit einem Fixstift nach einem Code numeriert und im ganzen Versuch unter ihren Code-Nummern geführt.

L i c h t q u e l l e n

Als Quellen des monochromatischen, kohaerenten, linear polarisierten Lichtes wurden zwei cw-Laser verwendet. Der He-Ne-Laser (Helium-Neon Laser, Spectra-Physics StabiliteTM Model 124 A) hatte eine konstante, nicht regulierbare Ausgangs-

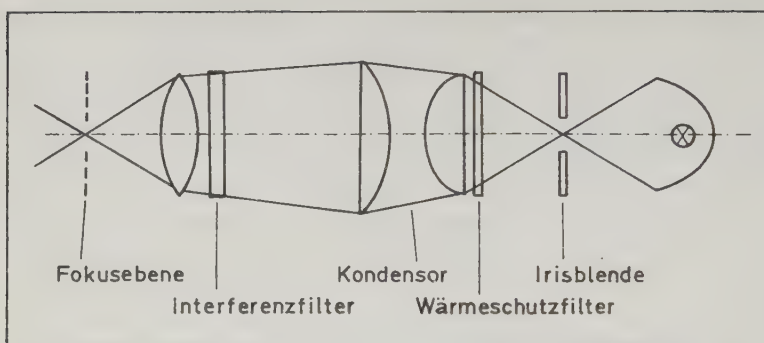


Abb. 1 Schema der Konstruktion der Kaltlichtlampe
(nach Haina)

leistung von ca 25 mW bei der benutzten Wellenlänge 632.8 nm (Halbwertsbreite 0.002 nm). Der Ar-Laser (Coherent Radiation Laboratories, Model 52 Ion Laser) produzierte mehrere monochromatische Spektrallinien, von welchen für unsere Experimente durch ein eingebautes Prisma die Wellenlänge 514.5 nm (Halbwertsbreite 0.02 nm) selektiert wurde. Die Ausgangsleistung dieses Lasergerätes war in den uns interessierenden Grenzen frei einstellbar. Beide Lasergeräte sind serienmäßig produzierte Typen.

Als Quelle des annähernd monochromatischen, inkohärenten, nicht polarisierten Lichtes wurde eine speziell gebaute Halogenlampe mit Kaltlichtspiegel, Wärmeschutzfilter und Optik verwendet (Erfindung Dr. D. Haina, Patent angemeldet von der Gesellschaft für Strahlen- und Umweltforschung, Abteilung für angewandte Optik, Darmstadt; Schema s. Abb. 1). Zwei verschiedene Mehrschicht-Interferenzfilter selektierten die Wellenlängen 630 nm, resp. 540 nm (Halbwertsbreite des Bandes jeweils 18 nm; Spektralcharakteristik bei 630 nm s. Abb. 2). Die Ausgangsleistung der Lampe war frei regulierbar bis zu einem Maximalwert von 150 mW.

Alle Lichtquellen wurden jedesmal mindestens eine halbe

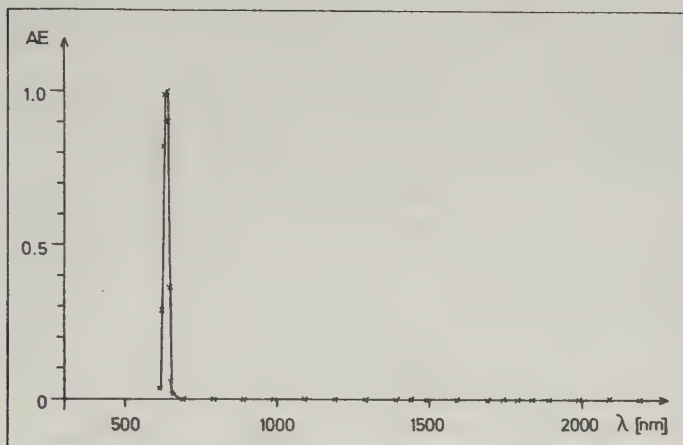


Abb. 2 Spektralcharakteristik der Strahlung der Kaltlichtlampe (Interferenzfilter 630 nm) (nach Haina)

Stunde vor Beginn des eigentlichen Bestrahlungsvorganges in Betrieb gesetzt, um die Stabilisation der Lichtleistung zu sichern. Die Leistungsmessung des Lichtstrahles erfolgte in situ vor jeder einzelnen Bestrahlung mittels einer Germaniumphotodiode mit angeschlossenem Ampèremeter unter Verwendung des der jeweiligen Wellenlänge entsprechenden Eichfaktors (Eichkurve der Photodiode s. Abb. 3).

Bestrahlungsaufbau

Das Lasergerät war in horizontaler Lage auf einer optischen Bank befestigt (He-Ne-Laser), resp. in der Achse der anliegenden optischen Bank situiert (Ar-Laser). Eine Ausweitung des Durchmessers des Lichtstrahles wurde in einem durch zwei achromatische Sammellinsen erzeugten teleskopischen Strahlengang erreicht. Durch eine Irisblende konnte nur der

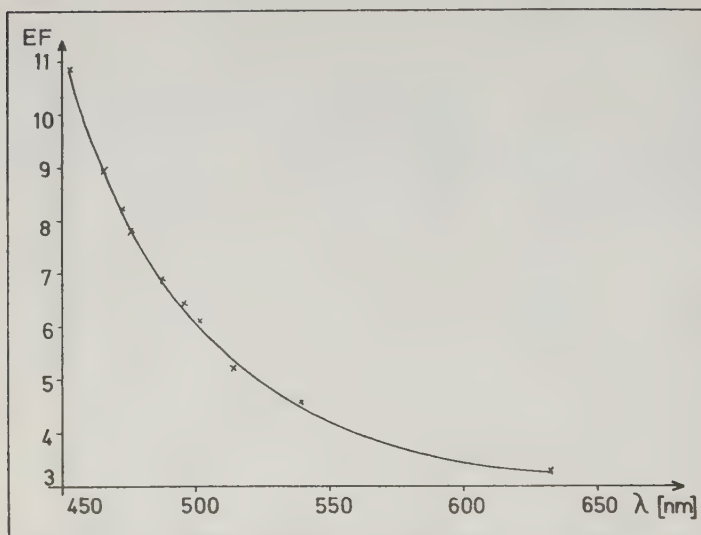


Abb. 3 Eichkurve der Germaniumphotodiode

homogene zentrale Teil des Strahlenbündels hindurchtreten. Dieser wurde über einen justierbaren Spiegel vertikal auf den Arbeitstisch gelenkt (s. Abb. 4).

Der Durchmesser des Lichtbündels am Ort der Applikation war 0.8 cm beim He-Ne-Laser (um bei begrenzter Leistung des Gerätes höhere Leistungsdichte zu erreichen) und 1.5 cm beim Ar-Laser. Der Strahlendurchmesser der Kaltlichtlampe war mit einer eingebauten Irisblende in beiden Fällen analog eingestellt und wurde bei der Bestrahlung durch Fokussierung eingehalten. Die hypothetische Anfangsfläche der Wunde (1.77 cm^2) konnte mit grünem Licht (Ar-Laser, resp. Kaltlichtlampe mit dem Interferenzfilter 540 nm) auf einmal bestrahlt werden. Mit Rotlicht (He-Ne-Laser, resp. Kaltlichtlampe 630 nm) wurde die Wunde mit drei konsekutiven Bestrahlungen versorgt, so daß die Strahlendosis regelmäßig über die ganze Wundfläche verteilt wurde. In dieser Anordnung war allerdings die Bestrahlungs- (und Narkose)dauer mit Rotlicht für die gleiche Energiedichte

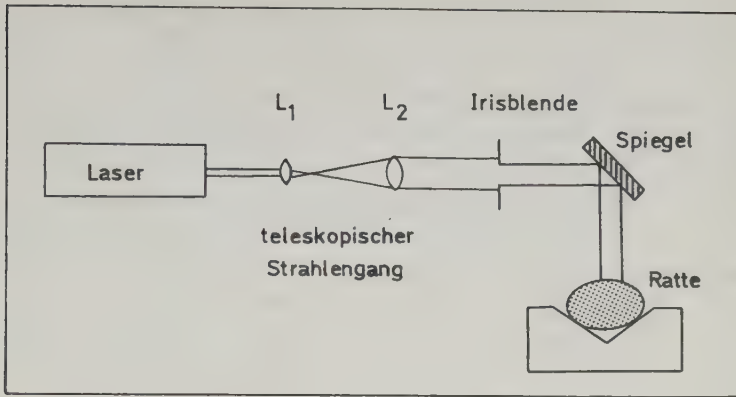


Abb. 4 Schema des Bestrahlungsaufbaus

dreimal länger als mit Grünlicht.

Die Leistungsdichte des Lichtstrahles betrug in allen Fällen $42-45 \text{ mW/cm}^2$. Die Strahlendosis (Energiedichte) wurde durch die Expositionsdauer bestimmt (s. Tab. 1).

Während der Bestrahlung wurden zwei Typen von Schutzbrillen benutzt - eine für 630 nm und eine für 514.5 nm. Die Beobachtung der Wunden im grünen Licht war durch die als Folge der Bestrahlung hervorgerufene Fluoreszenz des Wundgewebes erleichtert.

DS (J/cm^2)	rot			grün	
	Exposition pro Feld (s)	ϕ des Feldes (cm)	Exp. pro 3 Felder (s)	Exposition (s)	ϕ des Feldes (cm)
4	94	0.8	282	90	1.5
10	236	0.8	708	225	1.5
20	472	0.8	1416	450	1.5

Tab. 1 Expositionsdauer bei Bestrahlung mit Rot- und Grünlicht

M a n i p u l a t i o n e n a n d e n R a t t e n

Die Ratten wurden auf dem Rücken links und rechts der Medianlinie elektrisch rasiert. In leichter Aethernarkose wurde die Rückenhaut angehoben. Mit einer für diesen Zweck konstruierten Lochstanzzange von 1.5 cm Durchmesser wurden, ca 1.0 bis 1.5 cm links und rechts symmetrisch von der Medianlinie entfernt, zwei runde, alle Schichten der Haut einbeziehende, Wunden gesetzt. Die Wunden erhielten keine Schutzverbände. Derart vorbereitet wurden die Wunden links ab dem nächsten Tage (ca 12 bis 18 h nach der Wundsetzung) täglich, 17 Tage lang dem Lichte der beschriebenen Lichtquellen ausgesetzt (s. Dosierungsschema Tab. 2). Die Wunden rechts wurden nicht bestrahlt, sie dienten als kontralaterale, abhängige Kontrollen. Die Tiere wurden für die Bestrahlungs- und Photoaufnahmedauer durch leichte Aethernarkose immobilisiert. Die Kontrolltiere (unabhängige Kontrollen) bekamen dieselbe Behandlung. Keine der beiden Wunden jedoch wurde bei ihnen bestrahlt.

D o s i e r u n g s s c h e m a

Es wurden 15 Gruppen von Tieren wie folgt gebildet (s. Tab. 2). Bei den Versuchsgruppen wurde jeweils die linke Wunde bestrahlt, die rechte Wunde desselben Tieres diente als (abhängige) Kontrolle. Der Fehler der Applikation der deklarierten Strahlendosis lag unter 5 %. Mit fortschreitender Verkleinerung der Wundfläche wurden bei gleichbleibendem Strahldurchmesser zunehmend das randständige Narbengewebe und die angrenzende Haut in das Bestrahlungsfeld mit einbezogen.

Serie	Tier- zahl (n)	Wellen- länge (nm)	Licht- art	DS (J/cm ²)	DT (J/cm ²)
I	9	632.8	koh.	4	68
I	9	632.8	koh.	10	170
I	9	630.0	inkoh.	4	68
I	8	630.0	inkoh.	10	170
I(C)	8	-	-	-	-
II	8	632.8	koh.	20	340
II	8	630.0	inkoh.	20	340
II(C)	8	-	-	-	-
III	8	514.5	koh.	4	68
III	8	514.5	koh.	10	170
III	9	514.5	koh.	20	340
III	8	540.0	inkoh.	4	68
III	8	540.0	inkoh.	10	170
III	8	540.0	inkoh.	20	340
III(C)	8	-	-	-	-

Tab. 2 Dosierungsschema

Auswertungsmethoden

Makromorphologie

Sowohl die bestrahlten als auch die nicht bestrahlten Wunden wurden jeden Tag kontrolliert und einer subjektiven "klinischen" Bewertung auf einer semiquantitativen Skala durch den Experimentator unterzogen. In die Bewertung wurden einbezogen: Größe und Form der Wunde, Zustand der Ränder, Schorfbildung und -entwicklung, Schorfrisze und Blutungen, Entzündungszeichen in der Wunde und/oder in ihrer Umgebung, andersartige Reaktionen der Wunde und/oder der Umgebung, Epithelisierung etc. Besondere Reaktionen wurden im Protokoll im Worte festgehalten. Es erfolgte auch ein Seitenvergleich zwischen bestrahlten und unbestrahlten Wunden. Die Skala be-

stand aus sieben Stufen (von -3 bis +3), von denen die Extreme an jedem Tag neu festgelegt wurden, je nach Entwicklung der Gesamtheit der betrachteten Wunden. Das Gesamtscore für jede Wunde wurde durch Addition der Einzelwerte von allen Tagen gewonnen und einer statistischen Bearbeitung unterzogen.

Photodokumentation und Wundflächenbestimmung

Alle Wunden wurden am 1. (d.h. ca 12 bis 18 h nach der Wundsetzung), 3., 7., 12. und 17. Tage bei konstantem Objekt- abstand photographiert. Die so gewonnenen Dias wurden auf Papier projiziert. Die Wundflächen wurden mit Hilfe eines Planimeters (Planimeter A.Ott Kempten-Allgäu 1930), nach Rückrechnung, in Quadratmillimeter bestimmt. Die Fläche jeder Wunde im Verlaufe der Wundheilung wurde in Prozenten der jeweiligen Wundgröße bei Anfang des Versuches (1.Tag) ausgedrückt. Diese relativen Werte wurden dann zur weiteren statistischen Analyse verwendet.

Traktionsversuch

Am 18. Tage nach der Wundsetzung wurde ein in-situ-Traktionsversuch zur Feststellung der Reißfestigkeit der Narben durchgeführt. Der Versuchsaufbau hierfür ist aus der Abb. 5 ersichtlich. Die Ratte wurde durch Überdosierung von Aether getötet und gleich anschließend wurde die Messung vorgenommen. Es wurden zwei Klammern angebracht, ca 1 cm von dem Rand der Narbe an den Gegenpolen in der Sagittallinie des Rattenkörpers, der in die Zugachse ausgerichtet war. Die craniale Klammer wurde an ihrem Ende fest fixiert, die caudale wurde über eine Federwaage von einem Synchronmotor (40 U/min) mit konstanter Geschwindigkeit von 20 mm/min gezogen. Zur Ruptur des gezogenen Gewebestückes kam es immer im Bereich der Narbe.

Mit einer Videokamera wurde bei Zug das Verhalten der Federwaage, des eigentlichen Meßinstrumentes, ständig über einen Monitor beobachtet und gleichzeitig mit dem Videorecorder aufgenommen. Eine Person verfolgte auf dem Monitor das ver-

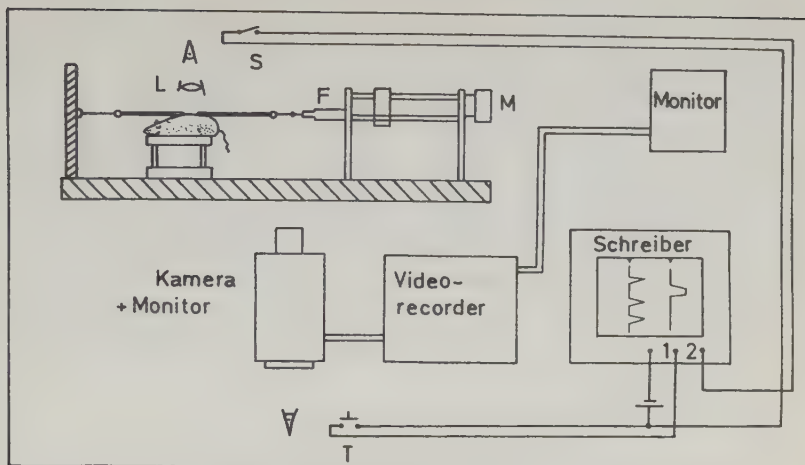


Abb. 5 Schematische Darstellung des Traktionsversuches

größerte Bild der Federwage und gab für jede 0.05 N über die Drucktaste T Marken auf einen Papierschreiber (Kanal 1), wo die angesagten Werte von einer zweiten Person notiert wurden. Die dritte Person beobachtete die Narbe durch die Lupe L eines Operationsmikroskops und beschrieb deutliche Veränderungen (Schorfabriß, Geweberiß, Fließen des Gewebes, Stehen des Gewebes). Über den Schalter S setzte sie entsprechende Zeitmarken auf den Kanal 2 des Schreibers. Diese wurden neben der Schreiberkurve notiert. Optisch sichtbare Veränderungen der Wunde konnten so zeitlich mit dem Kraftzuwachs korreliert werden. Bei auftretenden Störungen im Registrationssystem (z.B. Tintenausfall beim Schreiber oder dgl.) oder bei schwer zu erfassenden schnellen Veränderungen im Meßsystem (z.B. rückläufige Kraft bei plötzlich reißenden Wunden) konnte der zeitliche Verlauf der Kraft beliebig oft über den Videorecorder wiedergegeben und erneut registriert werden.

Aus dem zeitlichen Verlauf des Kraftzuwachses an der registrierten Kurve konnte die absolute Dehnung d (in mm) für die jeweils wirkende Kraft F (in N) nach der folgenden Formel

bestimmt werden:

$$d = \frac{v_m \times s_s}{v_s} - c(F - F_0) \quad /1/$$

s_s = Weg auf dem Schreiber (abgelesen aus der Kurve) (cm),
 v_s = Vorschubgeschwindigkeit des Schreibers (30 cm/min),
 v_m = Spindelvorschub (20 mm/min),
 c = Proportionalitätskonstante zwischen dem Weg, um den die Federwage sich gedehnt hat, und der angezeigten Kraft F abzüglich der bei Traktionsbeginn eingestellten Kraft F_0 ($c=20$ mm/N),
 F_0 = die eingestellte Vorspannung (ca 0.5 N).

Die in-situ-Anordnung des Traktionsversuches erlaubte es nicht, zwei Parameter zu messen - die Länge l (in mm) des zu ziehenden Gewebestückes, und die Querschnittsfläche A (in mm²) desselben, wie es erforderlich wäre für die definitionsgemäße Bestimmung der Dehnung ε und der Spannung σ (Feicht & Graf, 1972, S. 151 ff.):

$$\varepsilon = \frac{d}{l} \quad /2/$$

$$\sigma = \frac{F}{A} \quad /3/$$

Der Elastizitätsmodul E ist dann definiert nach dem Hooke-Gesetz (für nicht allzugroße Spannungen):

$$E = \frac{\sigma}{\varepsilon} = \text{const.} \quad /4/$$

Wir haben stattdessen die in absoluten Einheiten gemessene Dehnung (s.o.) graphisch der aktuell wirkenden Kraft gegenüber gestellt und als Elastizitätsequivalent m analog errechnet:

$$m = \frac{\Delta F}{\Delta d} \quad /5/$$

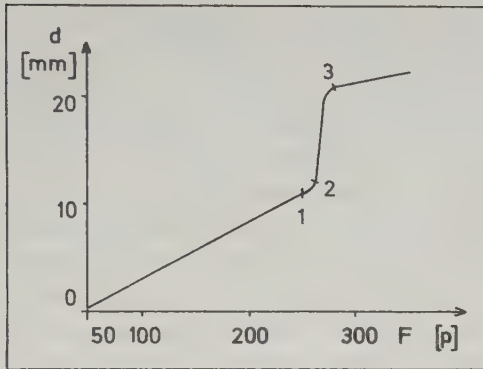


Abb. 6 Verlauf einer Kraft-Dehnungs-Kurve

Den typischen Verlauf einer Kraft-Dehnungs-Kurve unserer Messungen zeigt die Abb. 6. Die Dehnung des Gewebes ist annähernd linear mit der wirkenden Kraft bis zu Punkt 1 (nach dem Hooke-Gesetz nimmt die Spannung und die Dehnung im gleichen Verhältnisse zu). Im Punkt 2 wird die Elastizitätsgrenze des Gewebes erreicht und das Material fließt zwischen den Punkten 2 und 3, bis seine Zugfestigkeit erreicht wird (Punkt 3). Nachdem die Narbe völlig zerrissen ist, wird unter der Wirkung der weiterziehenden Kraft die anliegende Haut weitergedehnt (Endabschnitt der Kurve).

Die Dehnungskurven der entsprechenden Wunden einer Gruppe wurden in allen ihren Meßpunkten gemittelt und die mittlere Dehnungskurve der Gruppe wurde gezeichnet. Außerdem wurden bei einzelnen Kurven die Kraft F_1 (im Punkt 1, Abb. 6) abgelesen, bei der die Narbe gerade reißt, und die Elastizitätsäquivalente m_1 (für die Strecke Punkt 1 bis Punkt 2) und m_2 (der Endabschnitt ab Punkt 3) bestimmt, und alle diese Werte einer statistischen Analyse unterzogen.

Bestimmung der Kollagenhydroxyprolinkonzentration

Narbe und umgebende Haut wurden von der Fascia abpräpariert.

Die Narben wurden mit der Lochstanzzange, mit der am Anfang des Experiments die Wunden hergestellt worden waren, ausgeschnitten. Das Gewebe wurde dann in Röhrchen mit Aether solange belassen, bis der Aether verdampft war. Zum Vorquellen der Trockensubstanz wurden verwendet 0.45 n NaCl-Lösung, 0.1%ige Essigsäure, Citrat-Puffer Nr. 10 (pH=4.0) und 5 m Guanidiniumchlorid-Lösung. Die Trockensubstanz wurde auf einer analytischen Waage abgewogen. Zur genau eingewogenen Gewebetrockensubstanz in Hydrolysegläsern wurde 5 ml 25%iger Salzsäure zugegeben und die Gläser mit Stopfen und Federn verschlossen. Das Gewebe wurde 20 h bei 110 °C im Brutschrank hydrolysiert. Nach Abkühlung auf Zimmertemperatur wurde das Hydrolysat mit einer kleinen Spatelspitze Aktivkohle versetzt, geschüttelt und anschließend filtriert. Die Proben wurden weiter mit 8 ml 4 n Natronlauge versetzt, jede Probe auf pH=6.0 eingestellt (Kontrolle mit pH-Meter). Zu jeder Probe wurden 10 ml Acetat-Citrat-Puffer (pH=6.0) pipettiert und mit aqua destillata auf 50 ml aufgefüllt. In dieser Lösung wurde dann anschließend der Gehalt an Hydroxyprolin bestimmt.

Zu 2 ml Probenlösung in Reagenzgläsern wurde 1 ml Chloramin-T-Lösung zugegeben, geschüttelt und 20 min bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Nach Zugabe von 2 ml 4 m Perchlorsäure wurde die Lösung geschüttelt und 5 min bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Nach weiterem Zusetzen von 1 ml Dimethylaminobenzaldehydlösung wurde wieder geschüttelt, bis keine Schlieren mehr zu sehen waren. Die Probe wurde dann 15 min bei 60 °C im Wasserbad erhitzt und anschließend im kalten Wasser kurz abgekühlt. Der Leerwert (=0.001 n Salzsäure) und die Eichkurve (Hydroxyprolin-Standard-Lösungen in verschiedenen Konzentrationen) wurden genauso behandelt. Proben und Eichkurve wurden dann photometrisch bei 580 nm gegen den Leerwert gemessen. (Alle benutzten Chemikalien: Fa Merck, Darmstadt.) Für die abgelesene Extinktion wurde in der Eichkurve die entsprechende Hydroxyprolinmenge festgestellt und auf 100 mg Trockensubstanz bezogen.

Statistische Auswertung

Die quantitativ erfaßbaren Parameter wurden unter der Voraussetzung einer Normalverteilung der Meßparameter mit den Methoden der klassischen Varianzanalyse bearbeitet (Winkler & Hays, 1975). Für jede Gruppe der Daten wurden bestimmt:

$$\text{arithmetisches Mittel } \bar{x} \quad \bar{x} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^{i=n} x_i \quad /6/,$$

wo $\underline{n}$ die Anzahl der Daten x_i ist, und

$$\text{Standardabweichung } s \quad s = \left(\frac{\sum_{i=1}^{i=n} (\bar{x} - x_i)^2}{n - 1} \right)^{\frac{1}{2}} \quad /7/.$$

(Wurzel der Varianz)

Um die Unterschiede bei $\underline{n}$ paarweisen Beobachtungen (Seitenvergleich linke (bestrahlte) contra rechte (unbestrahlte) Wunde) zu testen, wurde der t-Test für verbundene Stichproben herangezogen:

$$t = \frac{\bar{\Delta} \cdot n^{\frac{1}{2}}}{s_{\Delta}} \quad /8/,$$

mit $\nu = (n-1)$ Freiheitsgraden ($\underline{n}$ ist die Zahl der Differenzen, also der Paare),

$\bar{\Delta}$ = arithmetisches Mittel der Differenzen zwischen den paarweisen Werten (nach Gl. /6/),

s_{Δ} = Standardabweichung der Differenzen zwischen den Paaren (nach Gl. /7/).

Für unverbundene Stichproben wurde die folgende t-Statistik ermittelt:

$$t = \frac{(\bar{x}_1 - \bar{x}_2) - d_0}{\left(\frac{n_1 s_1^2 + n_2 s_2^2}{n_1 + n_2 - 2} \right) \left(\frac{n_1 + n_2}{n_1 n_2} \right)^{\frac{1}{2}}} \quad /9/,$$

mit $\nu = (n_1 + n_2 - 2)$ Freiheitsgraden,

$\bar{x}_1, \bar{x}_2$ = arithmetische Mittel der zwei Stichproben (nach Gl. /6/),
 s_1, s_2 = entsprechende Standardabweichungen (nach Gl. /7/),
 n_1, n_2 = Zahlen der Einzelwerte der jeweiligen Gruppen,
 d_0 = zu testende Differenz zwischen den Mittelwerten der
 zwei Gruppen.

Für die paarweisen Beobachtungen wurde weiter der Koeffizient
r der linearen Korrelation errechnet:

$$r = \frac{s_{12}}{s_1 s_2} \quad /10/,$$

s_1, s_2 = entsprechende Standardabweichungen der zwei Gruppen
 (nach Gl. /7/),

$s_{1,2}$ = Kovarianz, gegeben durch die Formel:

$$s_{1,2} = \frac{\sum_{i=1}^{i=n} (\bar{x}_1 - x_{1i})(\bar{x}_2 - x_{2i})}{n - 1} \quad /11/.$$

Für die Ermittlung der Signifikanz des Korrelationskoeffizienten wurde die t-Statistik berechnet wie folgt:

$$t = r \left(\frac{n-2}{1-r^2} \right)^{\frac{1}{2}} \quad /12/,$$

mit $\nu = (n-2)$ Freiheitsgraden.

Alle Berechnungen erfolgten auf dem TI Programmable 58 (Texas Instruments Inc.) mit software- und eigenen Programmen. Die kritischen Werte der t-Distribution sind den Tabellen (Pearson & Hartley, 1966) entnommen. Als Grenze der Signifikanz wurde $p < 0.05$ angenommen.

ERGEBNISSE

M a k r o m o r p h o l o g i s c h e B e f u n d e

Von den anfänglich 124 Versuchstieren starben während des Experimentes infolge eines Narkosezwischenfalles drei Tiere, d.h. bei 2051 durchgeführten Narkosen betrug die Mortalität 0.15 %. Zwei Tiere starben an Folgen eines Harnwegsinfektes bei hochgradiger Harnabflußstörung. Bei einem Tier blieb die Todesursache unbekannt.

Von den verbliebenen 118 Tieren wurden wegen sekundärer Heilung einer der zwei gesetzten Wunden vier Ratten von der Auswertung ausgeschlossen, d.h. 1.7 % per secundam Heilung. Alle anderen Wunden heilten per primam intentionem.

Die Abb. 7 bis 11 demonstrieren am Beispiel eines Kontrolltieres den Prozeß der Wundheilung vom makroskopischen Aspekt.

Bei den bestrahlten Wunden fanden sich nur wenige Deviationen im Aussehen gegenüber den Kontrollen. So wurden bei den mit He-Ne-Laserlicht bestrahlten Wunden der Dosierungen 4 J/cm^2 und 10 J/cm^2 am 2. und 3. Tage weiße filiforme Streifen auf der Oberfläche der Schorfe beobachtet, als ob die Kruste an diesen Stellen etwas vertrocknet gewesen wäre. Gleichzeitig schienen die Oberflächen der Schorfe etwas plastischer im Relief. Diese Befunde wurden bei den Kontrollen und bei den mit inkohaerentem Rotlicht bestrahlten Wunden nicht erhoben. Im weiteren Verlauf unterschieden sich die laserbestrahlten Wunden nicht von anderen. Nach Bestrahlung mit 20 J/cm^2 sowohl des He-Ne-Laserlichtes wie auch des inkohaerenten Rotlichtes waren bereits am 2. Tage nach der Wundsetzung die Schorfe der bestrahlten Wunden bei Betasten wesentlich härter als bei unbestrahlten. Sie blieben in diesem

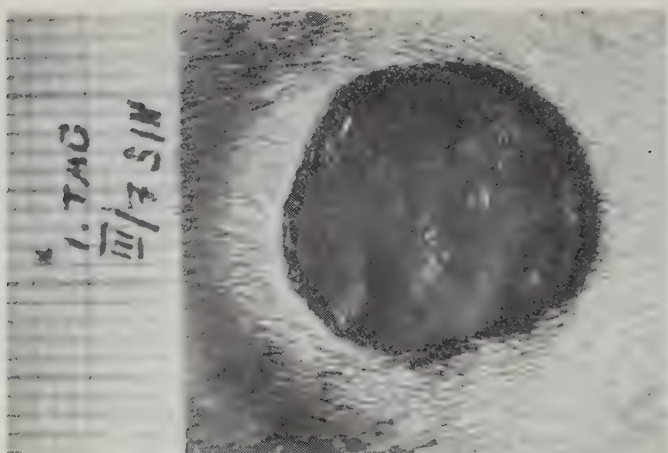


Abb. 7 Makromorphologisches Aussehen der Hautwunde am 1. Tage nach der Wundsetzung (unbestrahltes Tier) (vergrößert 3.8 mal)

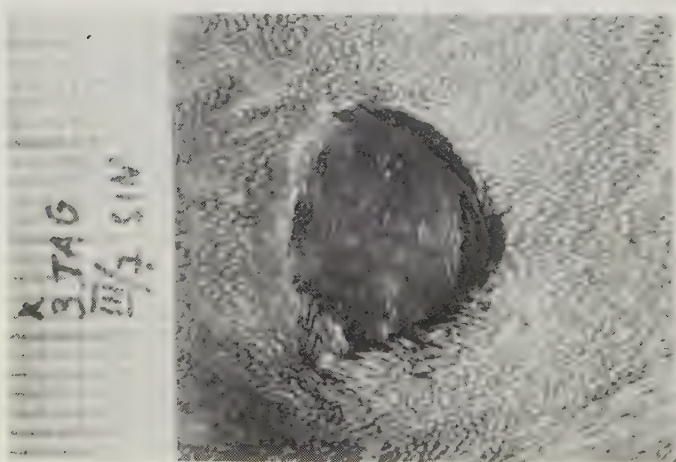


Abb. 8 Makromorphologisches Aussehen derselben Wunde am 3. Tage nach der Wundsetzung (vergrößert 3.8 mal)

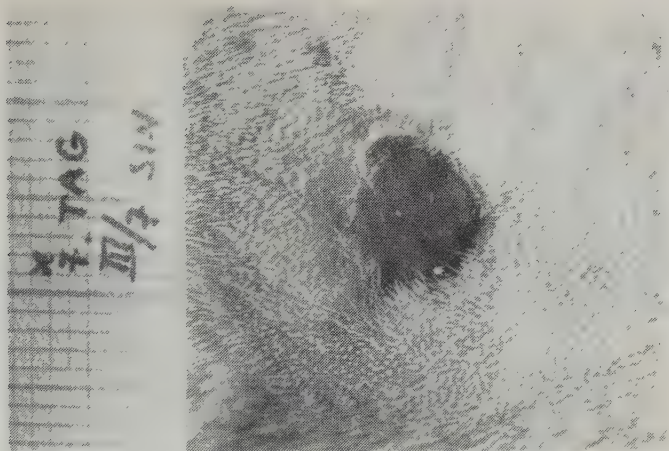


Abb. 9 Makromorphologisches Aussehen derselben Wunde am 7. Tage nach der Wundsetzung (vergrößert 3.8 mal)

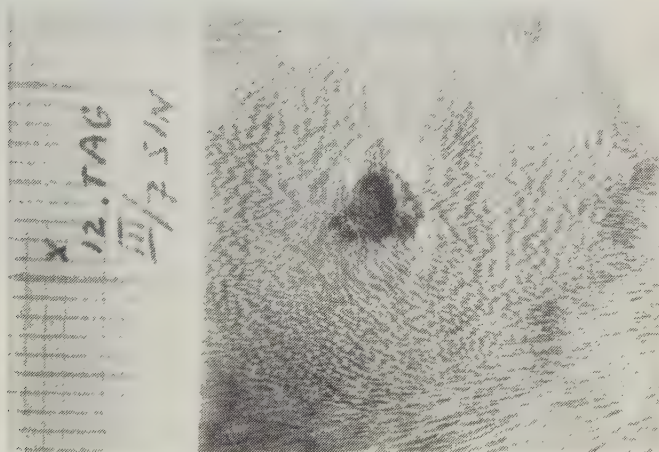


Abb. 10 Makromorphologisches Aussehen derselben Wunde am 12. Tage nach der Wundsetzung (vergrößert 3.8 mal)

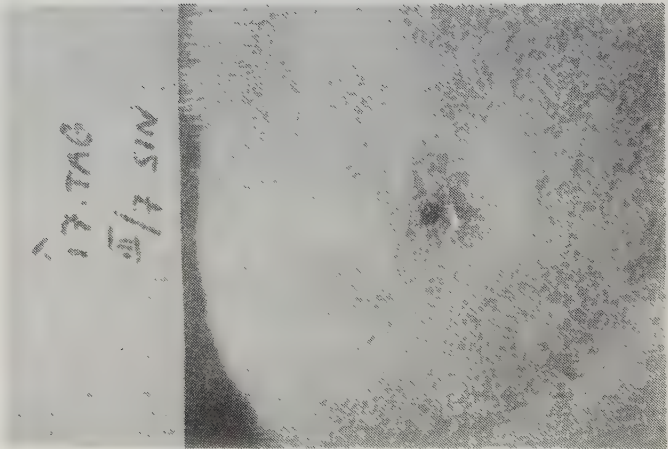


Abb. 11 Makromorphologisches Aussehen derselben Wunde
am 17. Tage nach der Wundsetzung (vergrößert
3.8 mal)

Zustand bis zum 5. bis 6. Tage. Die bereits kleineren Wunden überragend lösten sich die Schorfe danach. Die neugebildeten Schorfe wiesen keine Unterschiede zu den Kontrollen auf.

Nach Bestrahlung mit Grünlicht beider Arten fanden sich bereits am 2. Tage bei diesen Wunden eindeutig härtere, kompaktere Schorfe als bei Kontrollen, und dies bei fast allen mit 20 J/cm^2 bestrahlten Wunden, und bei einigen mit 10 J/cm^2 bestrahlten. Der Unterschied war bis zum 4. Tage bemerkbar. Im weiteren Verlaufe der Heilung konnte kein auffälliger makroskopischer Unterschied mehr zwischen bestrahlten und unbestrahlten Wunden beobachtet werden.

K o l l a g e n h y d r o x y p r o l i n k o n z e n t r a - t i o n i m N a r b e n g e w e b e

Die Durchschnittswerte der Kollagenhydroxyprolinkonzentrationen von den Versuchsgruppen (in mg pro 100 mg Trockensubstanz) sind in den Tabellen I und II (s. Anhang) enthalten. Die graphische Darstellung in Abb. 12 bis 15 veranschaulicht die Ergebnisse.

Das Rotlicht der Laserquelle ruft eine Steigerung des Kollagengehaltes im Wundgebiet hervor (Abb. 12). Bei täglicher Exposition mit 4 und 10 J/cm^2 sind die Unterschiede signifikant, mit $\text{DS}=20 \text{ J/cm}^2$ wird die Signifikanzgrenze knapp verfehlt. Es besteht eine ausgeprägte Seitendifferenz. Die unbestrahlten Wunden der bestrahlten Tiere bleiben unbeeinflusst (Abb. 13). Die Stimulation bei bestrahlten Wunden ist am größten bei Exposition $\text{DS}=4 \text{ J/cm}^2$ (32 %).

Das inkohärente Rotlicht stimuliert dagegen nur in der Dosierung $\text{DS}=4 \text{ J/cm}^2$. Dieser im Vergleich zu He-Ne-Laserbestrahlung $\text{DS}=4 \text{ J/cm}^2$ geringere Stimulationseffekt ist signifikant. Rotlicht $\text{DS}=10 \text{ J/cm}^2$ und $\text{DS}=20 \text{ J/cm}^2$ führen weder zu einer Stimulation noch zu einer Inhibition der Kollagensynthese (Abb. 12).

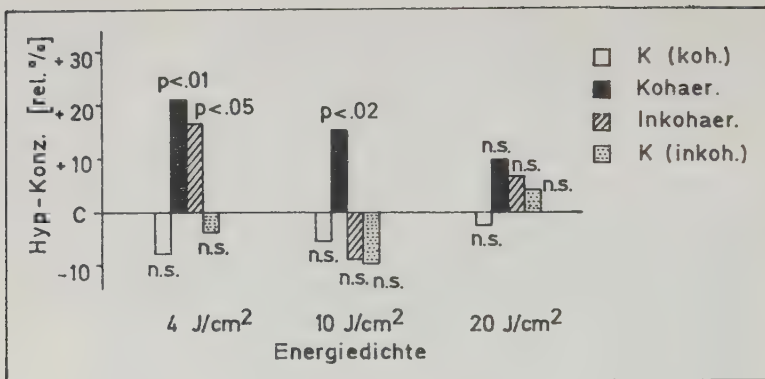


Abb. 12 Kollagenhydroxyprolinkonzentration im Narbengewebe (in % der unabhängigen Kontrollen, C=100 %; K - abhängige Kontrollen) nach Rotlichtbestrahlung (kohaerent 632.8 nm, inkohaerent 630 nm)

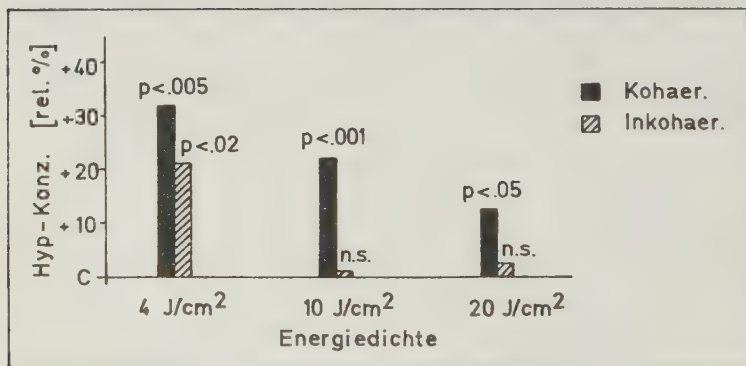


Abb. 13 Kollagenhydroxyprolinkonzentration im Narbengewebe (in % der abhängigen Kontrollen, C=100 %) nach Rotlichtbestrahlung (kohaerent 632.8 nm, inkohaerent 630 nm)

Auch hier bleiben die kontralateralen Wunden in ihrer Kollagensynthese unbeeinflusst (Abb. 13).

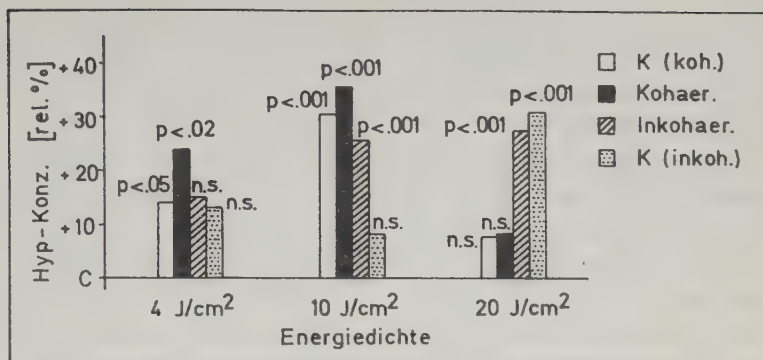


Abb. 14 Kollagenhydroxyprolinkonzentration im Narbengewebe (in % der unabhängigen Kontrollen, C=100 %; K - abhängige Kontrollen) nach Grünlichtbestrahlung (kohaerent 514.5 nm, inkohaerent 540 nm)

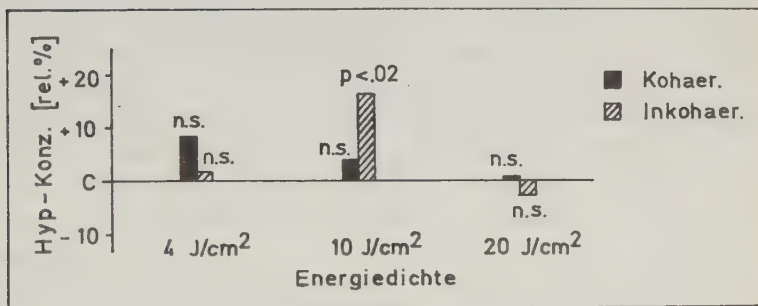


Abb. 15 Kollagenhydroxyprolinkonzentration im Narbengewebe (in % der abhängigen Kontrollen, C=100 %) nach Grünlichtbestrahlung (kohaerent 514.5 nm, inkohaerent 540 nm)

Nach Ar-Lasereinwirkung in den Dosierungen $DS=4 \text{ J/cm}^2$ und $DS=10 \text{ J/cm}^2$ wird ein deutlicher Anstieg der Kollagen-Hyp-Konzentration im Gewebe der Narben beobachtet mit einem Maximum bei $DS=10 \text{ J/cm}^2$ (Abb. 14). Bei der größten Dosis 20 J/cm^2

bleibt die Kollagensynthese auf einem nicht signifikant erhöhten Niveau. Die kontralateralen (unbestrahlten) Wunden weisen ebenfalls eine zwar geringere aber signifikante Zunahme des Kollagengehaltes auf (Abb. 15).

Das inkohärente Grünlicht ruft erst bei den Dosierungen $DS=10 \text{ J/cm}^2$ und $DS=20 \text{ J/cm}^2$ eine signifikante Stimulation der Kollagensynthese hervor und erreicht das Wirkungsmaximum bei $DS=20 \text{ J/cm}^2$ (Abb. 14). Bei dieser applizierten Energiedichte reagiert auch die unbestrahlte kontralaterale Wunde mit einer gleichsinnigen Veränderung des Kollagen-Hyp-Gehaltes (Abb. 15). Bei der Energiedichte 10 J/cm^2 findet sich eine deutliche Seitendifferenz im Gegensatz zu den beiden Dosierungen.

W u n d g r ö ß e

Dieser Parameter erlaubt es, nicht nur die Bewertung der Wundheilung zu objektivieren, sondern auch deren dynamische Veränderungen zu verfolgen. Einen Überblick über die Wundgrößen am 1., 3., 7., 12. und 17. Tage bei Tieren der Versuchsgruppen geben die Tabellen III und IV (s. Anhang). Weiterhin haben wir die Wundverkleinerungsrate jeweils zwischen zwei Zeitpunkten, an denen Photoaufnahmen gemacht und Wundgrößen bestimmt worden waren, errechnet als Relation der Wundgröße am Ende zu der jeweiligen Wundgröße am Beginn des Zeitintervalles (Mittelwerte und Standardabweichungen für die Gruppendaten in Tabellen V und VI (s. Anhang).

Die Resultate der Wundflächenbestimmung sind in graphischer Form in den Abb. 16 bis 19 praesentiert, ausgedrückt in Prozenten der Werte der unabhängigen Kontrollen (nicht bestrahlte Tiere) der jeweiligen Serie jeweils am entsprechenden Tage. Auf diese Abbildungen bezieht sich im wesentlichen die folgende Analyse.

Nach Bestrahlung der Wunden mit kohäerentem Licht des He-Ne-Lasers mit $\lambda=632.8 \text{ nm}$ zeigt sich der größte Bestrahlungseffekt im Sinne einer Beschleunigung der Wundverkleinerung bei der Dosis

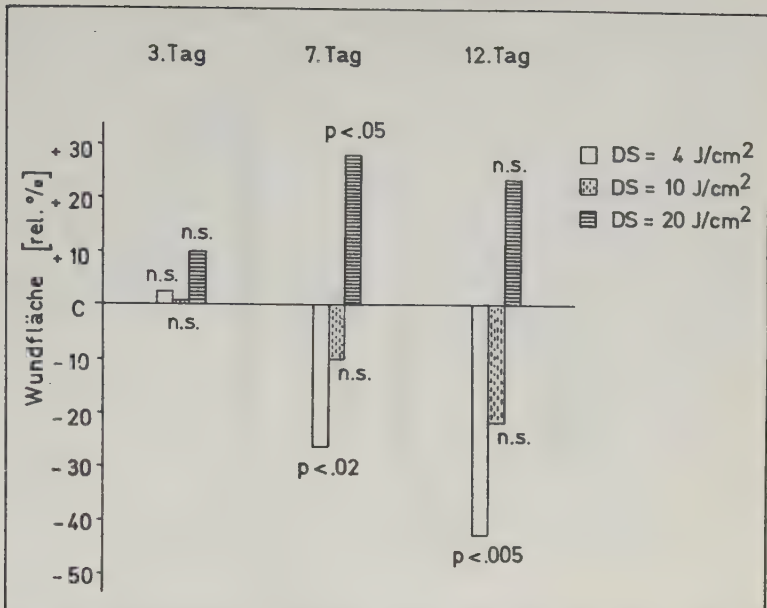


Abb. 16 Wundfläche bei den He-Ne-Laserbestrahlten Wunden (in % der unabhängigen Kontrollen)

DS= 4 J/cm². Die Wirkung setzt zwischen dem 3. und 7. Tage der Bestrahlung ein und ist noch in der Periode zwischen dem 7. und 12. Tage nachweisbar. Bestrahlung mit DS=10 J/cm² führt zu einer mässigen nicht signifikanten Beschleunigung der Wundheilung. Die Laserenergiedichte von 20 J/cm² täglich bewirkt eine signifikante Verzögerung der Wundheilung, nachweisbar ab dem 3. Tage der Bestrahlung und andauernd bis zu 7. Tage.

Nach Bestrahlung der Wunden mit inkohäerentem nicht polarisiertem Rotlicht ($\lambda=630$ nm) zeigt sich bei allen applizierten Dosen am dritten Tage eine signifikant verlangsamte Wundheilung gegenüber den Kontrollen (Abb. 17). Erst nach dem dritten Tage der Bestrahlung ist bei den Dosen 4 J/cm² und 10 J/cm² eine Tendenz zur schnelleren Heilung zu verzeichnen. Signifikante Unterschiede in der Wundgröße im Sinne einer Beschleunigung der Wundschliessung sind erst am 12. Tage festzustellen. Die Exposi-

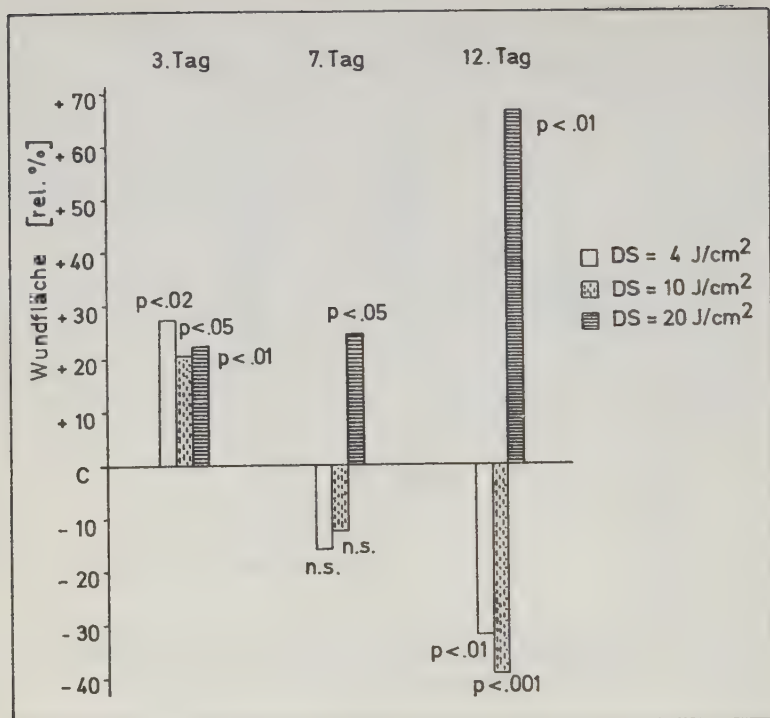


Abb. 17 Wundfläche bei den mit inkohäerentem Rotlicht bestrahlten Wunden (in % der unabhängigen Kontrollen)

tion 20 J/cm^2 täglich ruft eine eindeutige Verzögerung der Heilung hervor, die bereits zwischen dem 1. und 3. Tag einsetzt und im weiteren Verlauf der Wundheilung nachweisbar bleibt.

Bei den mit $DS = 4 \text{ J/cm}^2$ Ar-Laserlicht ($\lambda = 514.5 \text{ nm}$) exponierten Wunden zeigt sich bis zum 7. Tage keine signifikante Wirkung des Lichtes auf die Wundgröße (Abb. 18). Zwischen dem 7. und 12. Tag wird ein positiver Trend deutlich. Am 12. Tage sind die bestrahlten Wundflächen signifikant kleiner als die der Kontrollen. Bei der Strahlendosis $DS = 10 \text{ J/cm}^2$ weichen die Wundgrößen zu keinem Zeitpunkt von denen der Kontrollen ab. Die tägliche Bestrahlung mit 20 J/cm^2 bewirkt eine signifikante Verzögerung der Wundverkleinerung im Intervall zwischen dem 1. und 3. Tage, die jedoch in der Periode vom 3. zum 7. Tage durch

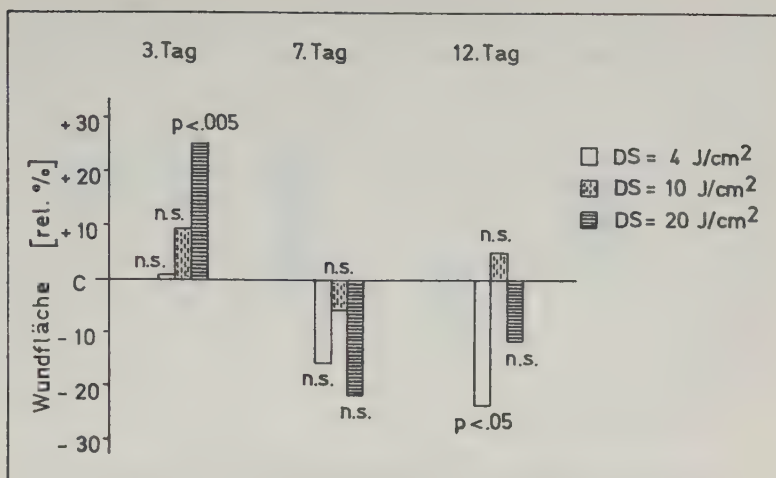


Abb. 18 Wundfläche bei den Ar-Laserbestrahlten Wunden (in % der unabhängigen Kontrollen)

eine schnellere Zuheilungsrate ausgeglichen wird. Ab dem 7. Tag ist kein signifikanter Unterschied zwischen Versuchen und Kontrollen nachweisbar.

Die Bestrahlung der Wunden mit inkohäerentem Grünlicht ($\lambda=540$ nm) mit der Energiedichte 4 J/cm^2 täglich führt zu keiner signifikanten Beschleunigung der Wundheilung zwischen dem 1. und 7. Tag (Abb. 19). Nach Exposition mit $DS=10 \text{ J/cm}^2$ und $DS=20 \text{ J/cm}^2$ ergibt sich eine signifikante Verzögerung der Wundverkleinerung am 3. Tage des Versuches. Im weiteren Verlauf unterscheiden sich jedoch die Wundgrößen nicht signifikant vom Kontrollniveau. Am 12. Tage ist ein signifikanter Unterschied zwischen den Wundflächen nach Exposition mit 4 J/cm^2 pro die und denen nach Exposition mit 20 J/cm^2 pro die feststellbar.

Aus dem Vergleich der abhängigen (kontralateralen) Kontrollwunden mit den unabhängigen Kontrollen (unbestrahlte Tiere) geht hervor, daß auch die unbestrahlten Wunden der bestrahlten Tiere in ihrer Wundheilung mit beeinflusst werden. Ihre Verkleinerung geht kongruent mit der der bestrahlten Wunden. Dieses Phänomen tritt auf sowohl für den negativen wie auch für den posi-

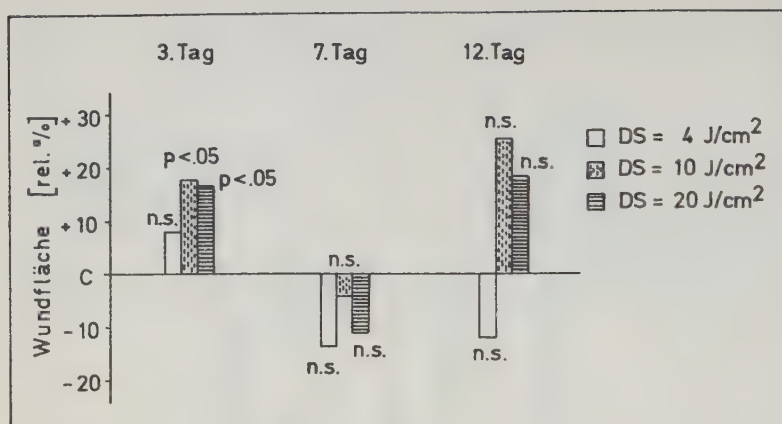


Abb. 19 Wundfläche bei den mit inkohaerentem Grünlicht bestrahlten Wunden (in % der unabhängigen Kontrollen)

tiven Heilungseffekt. Es ist ausgeprägt für die mit grünem Licht behandelten Tiere und nur kasual für die rotlichtbestrahlten.

Reißfestigkeit des Narbengewebes

Einen Überblick über die errechneten Elastizitätsequivalente m_1 (Anfang-) und m_2 (Endstrecke der Dehnungskurve) vermitteln die Tabellen VII und VIII (s. Anhang). Es scheint, daß die mit rotem Licht bestrahlten Tiere ein größeres Elastizitätsequivalent m_1 des Narbengewebes im Traktionsversuch aufweisen, also fester sind als die entsprechenden Narben bei nicht bestrahlten Tieren, mit der Ausnahme der mit $DS=4 \text{ J/cm}^2$ exponierten Ratten (kein Unterschied zu Kontrollen). Bei den grünlichtbestrahlten Tieren sehen dagegen alle Elastizitätsequivalente m_1 uniform aus, was darauf schließen läßt, daß am 18. Tage nach der Wundsetzung kein Effekt der Bestrahlung auf die Dehnung des

- Ergebnisse -

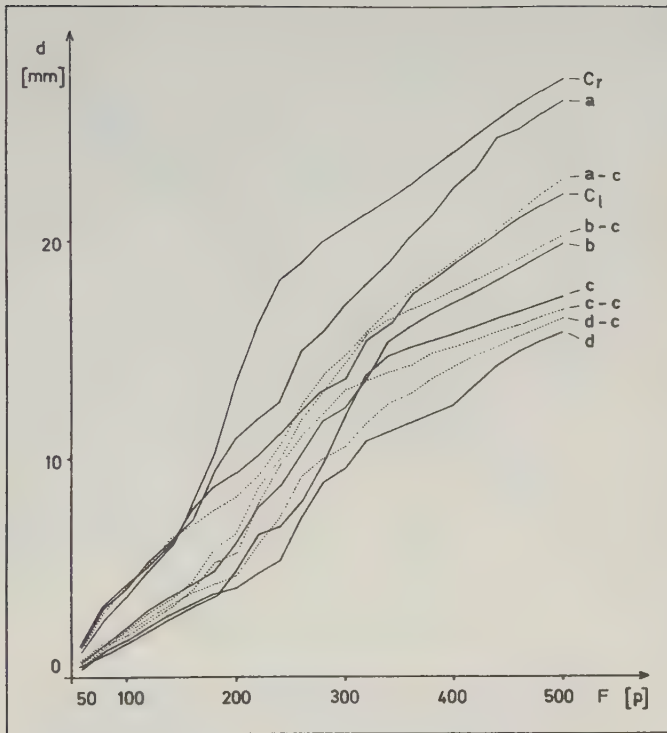


Abb. 20 Mittlere Kraft-Dehnungs-Kurven bei Narben nach Rotlichtbestrahlung

(Legende:

- a koherentes Rotlicht (632.8 nm) 4 J/cm²
- a-c kontralaterale Wunde zu a
- b koherentes Rotlicht (632.8 nm) 10 J/cm²
- b-c kontralaterale Wunde zu b
- c inkohaerentes Rotlicht (630 nm) 4 J/cm²
- c-c kontralaterale Wunde zu c
- d inkohaerentes Rotlicht (630 nm) 10 J/cm²
- d-c kontralaterale Wunde zu d
- C_r, C_l unabhängige Kontrollen (rechte und linke Wunden))

Gewebes nachweisbar ist.

In den Tabellen IX und X (s. Anhang) sind die Gruppenmittel-

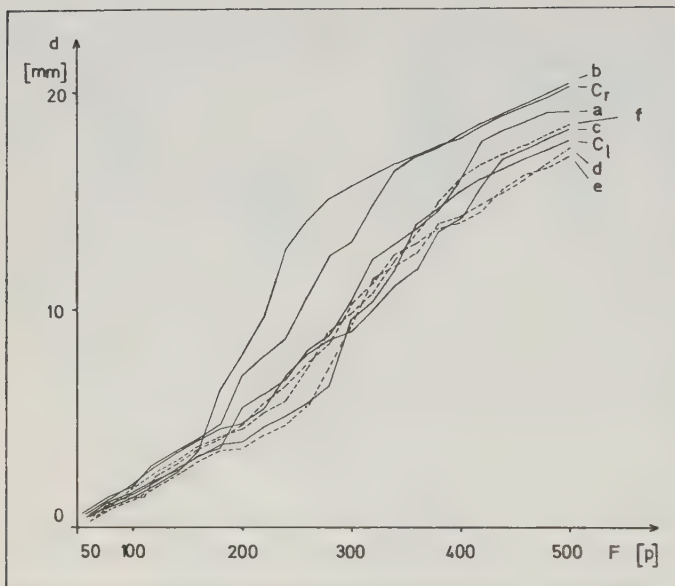


Abb. 21 Mittlere Kraft-Dehnungs-Kurven bei Narben nach Grünlichtbestrahlung

(Legende:

- a kohaerentes Grünlicht (514.5 nm) 4 J/cm²
- b kohaerentes Grünlicht (514.5 nm) 10 J/cm²
- c kohaerentes Grünlicht (514.5 nm) 20 J/cm²
- d inkohaerentes Grünlicht (540 nm) 4 J/cm²
- e inkohaerentes Grünlicht (540 nm) 10 J/cm²
- f inkohaerentes Grünlicht (540 nm) 20 J/cm²
- C_r, C_l unabhängige Kontrollen (rechte und linke Wunden))

werte und Standardabweichungen der Reißkräfte F_1 aufgestellt, bei denen das Gewebe anfängt zu fließen. Bei den rotlichtbestrahlten Wunden konnte kein signifikanter Unterschied in der Zerreißkraft gegenüber den abhängigen und unabhängigen Kontrollen gefunden werden. Allerdings ist die Meßmethode mit einer großer Fehlerbreite behaftet, sichtbar an den großen Standardabweichungen der Mittelwerte. Die Zerreißfestigkeit der mit Grünlicht bestrahlten Wunden scheint größer zu sein als die der unbestrahlten

kontralateralen Wunden. Da ein entsprechender Unterschied zwischen linker und rechter Seite bei den Kontrolltieren ebenfalls nachweisbar war, ist die Aussagekraft dieser Befunde eingeschränkt. Von der methodischen Seite der Messung fanden wir für dieses Phaenomen keine zufriedenstellende Erklärung.

Vollständigkeitshalber praesentieren wir die mittleren Kraft-Dehnungs-Kurven der einzelnen Versuchsgruppen ohne Anspruch auf eine beweiskräftige Interpretation derselben in Abb. 20 und in Abb. 21.

INTERPRETATION DER ERGEBNISSE UND DISKUSSION

Erste Hypothese

Wir konnten in dieser Studie den Nachweis erbringen, daß die Kollagenkonzentration im He-Ne-Laserbestrahlten Wundegebiet höher ist als bei Wunden der Kontrolltiere. Der Effekt des Lichtes bleibt in seiner Auswirkung lokal begrenzt, die kontralateralen Wunden der bestrahlten Tiere haben eine normale Kollagen-Hyp-Konzentration.

Dieser Beweis der Stimulierbarkeit des metabolischen Prozesses mit Laser durch eine quantitative Bestimmung des Kollagens stimmt mit den histologischen Befunden mehrerer Autoren in vergleichbaren Versuchsbedingungen überein (Vejrosta et al, 1975; Averbakh et al, 1976), und auch mit Befunden nach Bestrahlung intakter Haut (Zadorozhnyi et al, 1976). Mögliche zugrundeliegende Mechanismen der gesteigerten Kollagenproduktion sind:

- 1) Intensivierung von Stoffwechselvorgängen in den Fibroblasten
- 2) Zunahme der Fibroblastenzahl durch Proliferation in situ,
- 3) Aktivierung von Fibrocyten in situ (deren Metabolismus und/oder Proliferation),
- 4) Einwanderung nicht ortständiger Zellen in das Bestrahlungsgebiet.

Wahrscheinlich ist das Zusammenwirken der verschiedenen Faktoren für diesen Effekt verantwortlich. He-Ne-Laserbestrahlung bewirkt eine Stimulation der Fibroblastenproliferation in vitro (Stepanov et al, 1977). Ähnliche Befunde wurden nach Bestrahlung mit kohäerentem Rotlicht des Rubinlasers und mit kohäerentem nahem Infrarotlicht des Nd-Lasers ($\lambda=1060.0$ nm) bei Fibroblasten (Hardy et al, 1967; Mester et al, 1976b; Moskalik et al, 1977) und bei

anderen Zelltypen (Mester et al, 1968a; Mester et al, 1968b; Jamieson et al, 1969a; Jamieson et al, 1969b; Moskalik & Kozlov, 1979) erhoben. Niedrige Dosen von Rubinlaserstrahlen führten zur erhöhten Inkorporation von markierten Aminosäuren in das bestrahlte Gewebe in Kultur (Carney et al, 1967) und in vivo (Jászági-Nagy et al, 1972; Mester & Jászági-Nagy, 1973a). Anhand von histochemischen Befunden konnte in verschiedenen Fällen nach He-Ne- und Rubinlaserbestrahlung eine Zunahme von verschiedenen Enzymen im Gewebe demonstriert werden (Mester et al, 1974a; Zadorozhnyi et al, 1976; Karas', 1976). Eine niedrige Leistungsdichte des He-Ne-Laserstrahles (6 mW/cm^2) bewirkte in vivo keine Aktivierung des Metabolismus der Kollagenproteine in bestrahlter Mundschleimhaut (Kolesnik et al, 1978).

Wir können im Sinne unserer ersten Hypothese als bewiesen betrachten, daß sich in vivo die Kollagensynthese im Wundgewebe unter He-Ne-Laserbestrahlung im Sinne einer Aktivierungsignifikant beeinflussen läßt.

Die Ar-Laserbestrahlung bewirkte eine Steigerung der Kollagenkonzentration im bestrahlten Narbengewebe, verglichen mit den Narben der unabhängigen Kontrollen (nicht bestrahlte Tiere). Ein derartiger Befund ist uns im Schrifttum von in-vivo-Experimenten nicht bekannt. Der für die Haut der Mäuse anderswo ermittelte Schwellenwert der Leistungsdichte des Ar-Lasers, bei welchem nach einstündiger Exposition keine makro- oder mikroskopischen Veränderungen destruktiver Art (thermische, entzündliche oder andere Schädigung) beobachtet wurden, lag bei 65 mW/cm^2 (Tomson et al, 1974). Mit niedrigen Energien des grün-blauen Lichtes ließ sich eine Stimulation der Fibroblastenproliferation hervorrufen (Verdonk, 1937; Rajaraman et al, 1972; Stepanov et al, 1977).

Die in unseren Experimenten festgestellte gesteigerte Kollagensynthese nach Ar-Laserbestrahlung wird offensichtlich nicht nur durch einen lokalen Bestrahlungseffekt verursacht. Hier scheint auch eine systemische Wirkung zugrunde zu liegen, da auch die kontralateralen nicht bestrahlten Wunden der bestrahlten Tiere entsprechende Veränderungen zeigten. Das Substrat für diese entsprechende Begleitreaktion ist uns nicht bekannt. Das Ar-Laserlicht dringt offenbar tiefer in das System (Organismus) ein, und

ruft hier nicht nur eine Antwort des Organismus am Ort der Reizwirkung hervor sondern auch an anderen Orten, die dem äußeren Reiz nicht direkt ausgesetzt sind, an denen aber entsprechende Reparationsprozesse parallel stattfinden. Ähnlich konnte experimentell gezeigt werden, daß eine lokale Bestrahlung mit He-Cd-Laser ($\lambda=442$ nm) eine Aktivierung von Enzymsystemen in entfernten Organen bewirkt hat (Bogush et al, 1977). Bei der Systemreaktion könnte es sich dabei um eine Beeinflussung des immunologischen Systems handeln, am ehesten um eine immunsuppressive Wirkung (Mester et al, 1978a).

Die Gültigkeit unserer ersten Hypothese für das kohärente Grünlicht ist zwar gegeben, mit dem Zusatz jedoch, daß auch die unbestrahlte Wunde derselben Ratte mit einer Steigerung des Kollagengehaltes im Wundegewebe reagierte.

Zweite Hypothese

Da nur drei Dosierungen der Bestrahlungsenergie angewandt wurden, kann das Dosisoptimum für eine maximale Kollagenbildung nur annähernd festgelegt werden. Die größte Kollagenkonzentration im bestrahlten Gewebe fand sich für beide Rotlichtarten (kohärent wie inkohärent) bei $DS=4 \text{ J/cm}^2$, der niedrigsten hier applizierten Dosis. So läßt sich ein eventuell noch niedrigeres Optimum der Strahlendosis nicht ausschliessen. Bei größeren Energiedichten läßt die Wirkung nach. Eine signifikante Inhibition der Kollagenbildung wurde aber selbst bei der höchsten Strahlendosis ($DS=20 \text{ J/cm}^2$) nicht beobachtet.

Unsere dosimetrischen Angaben stimmen mit denen anderer Autoren für in vitro Versuche überein. Die Energiedichten 5, 10 und 20 J/cm^2 des He-Ne-Laserlichtes wirkten stimulierend auf die Fibroblastenteilung. Höhere Dosen besaßen eine Hemmwirkung (Stepanov et al, 1977). Die Rolle der effektiven Leistungsdichte des He-Ne-Laserlichtes scheint dabei etwas zurückzutreten. Nach Literaturangaben erfolgt eine Stimulation der Stoffwechselvorgänge in der Haut bei Anwendung von einem breiten Bereich der

Leistungsdichten von 9.4 mW/cm^2 bis 206.0 mW/cm^2 , wobei die Energiedichte allein maßgebend ist dafür, ob eine Stimulation auftritt (niedrige Energiedichten) oder eine Inhibition (relativ hohe Energiedichten) (Zadorozhnyi et al, 1976).

Das kohärente Grünlicht bewirkt ein hier ermitteltes Maximum der Kollagenbildung im Wundgewebe bei der $DS=4 \text{ J/cm}^2$ und bei der $DS=10 \text{ J/cm}^2$ (Unterschied zwischen beiden Dosen nicht signifikant) und ein signifikantes Absinken auf das Niveau der Kontrollen bei $DS=20 \text{ J/cm}^2$. Hier scheint also das Optimum zwischen 4 und 10 J/cm^2 zu liegen. Das inkohärente Grünlicht erreicht in unseren Experimenten das Maximum seiner Wirkung auf die Kollagensynthese erst bei der $DS=20 \text{ J/cm}^2$. Somit fehlt uns die Information über Wirkung von noch höheren Energiedichten, um ein Wirkungsoptimum von 20 J/cm^2 zu bestätigen.

Im Schrifttum finden sich keine vergleichbaren dosimetrischen Angaben für grünes Licht und Wundheilung, resp. Kollagenbildung. Wir können zum Vergleich nur die dosimetrischen Daten von in vitro Studien heranziehen: Leistungsdichte 45 bis 290 mW/cm^2 ($\lambda=530 \text{ nm}$) für eine Stimulation der Fibroblastenproliferation, sowie Energiedichte von 5 und 10 J/cm^2 ($\lambda=441 \text{ nm}$) bei nicht angegebener Leistungsdichte (in einem Fall bei Leistungsdichte von 100 mW/cm^2) (Rounds et al, 1972; Stepanov et al, 1977). Auch für das Grünlicht gilt wahrscheinlich, ähnlich den Verhältnissen beim Rotlicht, daß die Stimulationswirkung in relativ breiten dosimetrischen Grenzen zu beobachten ist, in Abhängigkeit von den jeweiligen experimentellen Bedingungen. Über Lichtsensitivitätsunterschiede zwischen verschiedenen Zell- und Gewebearten sind im Schrifttum nur unsystematische Angaben anzutreffen.

Wir können unsere zweite Hypothese mit der Feststellung unterstützen, daß es ein quantifizierbares Verhältnis zwischen der Kollagenbildung und der einwirkenden Lichtenergiedichte gibt. Ein Optimum dieser offenbar stetigen Funktion ist in jedem konkreten Fall in einer entsprechend angelegten Untersuchung festzustellen. Die Ergebnisse sind schwer übertragbar auf andere Versuchsbedingungen und andere Fragestellungen.

D r i t t e H y p o t h e s e

Die Ergebnisse der Wundflächenbestimmung, des anderen Parameters der Wundheilung, dienen nicht nur zur Beurteilung des Lichteffektes auf die Wundheilung, sondern sie informieren uns auch über die dynamischen Veränderungen im Verlaufe der Schliessung der Wunde. So war in unseren Experimenten kein Unterschied in der Verkleinerungsgeschwindigkeit im Zeitintervall vom 1. bis zum 3. Tage zwischen den He-Ne-Laserbestrahlten und Kontrollwunden festzustellen, und zwar bei keiner der drei angewandten Dosierungen. Zu deutlichen Änderungen in der Entwicklung der Wundgröße bei den bestrahlten Wunden kommt es zwischen dem 3. und 7. Tage. Der hier einsetzende Trend wird in den späteren Stadien bestätigt, ohne daß später neue wesentliche Änderungen hinzutreten. Die mindestens drei Tage währende Latenz bis zum Auftreten des Effektes der kumulierten Dosis der Laserstrahlung deutet darauf hin, daß durch die Strahlung nicht die primäre Wundkontraktion beeinflußt wird, sondern der Metabolismus des reparativen Prozesses, deren Resultate erst nach bestimmter Zeit feststellbar sind. Die Mindestfrist von 3 Tagen stimmt überein mit vorwiegend histologischen Befunden anderer Autoren (Vejrosta et al, 1975; Averbakh et al, 1976; Urazalin & Antipova, 1978). Histochemisch ließen sich spätestens 48 h nach der Bestrahlung deutliche Unterschiede verschiedener Enzymaktivitäten im exponierten Gewebe nachweisen (Mester et al, 1974a).

Für das inkohaerente Rotlicht gilt das beim kohaerenten Rotlicht beschriebene Verhalten der Wundgrößen, mit einer unerwarteten Ausnahme : Die Wunden verkleinern sich bei allen drei Dosierungen bis zum dritten Versuchstag wesentlich langsamer (20 bis 30 %) im Vergleich zu Kontrollen. Erst nach dem 3. Tag kommt es dann zur Beschleunigung der Heilung. Die anfängliche Inhibition können wir nicht erklären. Da zum dritten Tag der Wundheilung normalerweise keine bedeutende Kollagensynthese erwartet werden kann, und also die Wunde durch die primäre Retraktion verkleinert wird, müssen wir annehmen, daß dieser Mechanismus in diesem Falle inhibiert wurde. Ein vergleichbarer Befund findet sich in der Literatur nicht.

Das Grünlicht beeinflusst die Verkleinerung der Wunden nicht so deutlich wie das Rotlicht. Es besteht lediglich die Tendenz zur Beschleunigung der Wundheilung bei der niedrigsten angewandten Dosis des Ar-Laserlichtes zwischen dem 3. und 12. Tag der Bestrahlung. Die höchsten Dosen beider Grünlichtarten (kohaerent wie inkohaerent) verursachen eine verzögerte Wundverkleinerung zwischen dem 1. und 3. Tag. Diese Tendenz hält jedoch im weiteren Verlauf nicht an. Das zeigt eine Empfindlichkeit des Gewebes in der frühen Phase der Wundheilung. Wir haben bereits beschrieben, daß die Schorfe der mit $DS=20 \text{ J/cm}^2$ bestrahlten Wunden merklich härter als normal waren und sich später ablösten. Mit Ausnahme der $DS=4 \text{ J/cm}^2$ des Ar-Laserlichtes konnte keine signifikant raschere Wundheilung durch das Grünlicht festgestellt werden.

Die phasenabhängige Reaktivität des Heilungsprozesses unter der Wirkung von einer konstanten Intensität der Lichtstrahlen läßt sich durch zwei Hauptmomente erklären: einerseits durch die eigentliche spezifische biologische Empfindlichkeit des Gewebes gegenüber dem Licht zu verschiedenen Zeitpunkten des Prozesses, andererseits durch die während der Wundheilung sich ständig ändernden physikalisch-optischen Eigenschaften des Gewebes mit den daraus resultierenden Änderungen der Menge der im exponierten Gewebe effektiv absorbierten Energie. Unter experimentellen Bedingungen lassen sich diese zwei Faktoren wahrscheinlich oft nicht trennen. Zu dem erstgenannten können wir auf Grund unserer Beobachtungen keine Aussage machen. Im Schrifttum wird die temporale Entwicklung der Lichtsensitivität von biologischen Objekten und Prozessen auf einer theoretischen Basis diskutiert (Mester et al, 1969a; Mester et al, 1969b; Isakov & Timen, 1974; Iniushin & Chekurov, 1975).

Wir konnten während der Experimente die Änderungen der physikalisch-optischen Eigenschaften des zu bestrahlenden Bezirkes deutlich beobachten. Hierauf wiesen die allmählich ablassende Farbe des Schorfes und die Anhäufung des weißen Narbengewebes direkt hin, und indirekt der während der Wundheilung immer größer werdende Anteil des reflektierten Lichtes von der Gesamintensität des applizierten Strahles. Der letztere Umstand machte das Tragen einer Schutzbrille zur Vermeidung von eventuellen Schädigungen notwendig.

gungen des Auges durch das zerstreute Laserlicht (Komarova et al, 1978) unbedingt erforderlich. Infolge der im Verlaufe der Heilung ständig steigenden Reflektanz des Gewebes verringerte sich die Menge der darin absorbierten Lichtenergie. Durch die Inhomogenität des Wundgewebes seitens der Reflexionseigenschaften (man konnte drei Bereiche unterscheiden, die mit dem konstant gehaltenen Durchmesser bestrahlt wurden - der sich verkleinernde abblässende Schorf, das weiße Narbengewebe und die anliegende Haut) wurde eine Disproportion in der Lichtabsorption im Verlaufe der Heilung einer Wunde, und zwischen den sich unterschiedlich entwickelnden Wunden verursacht. Demzufolge würde die Wundheilung bei morphologisch unterschiedlich aussehenden Wunden unter denselben Bestrahlungsbedingungen mit ungleichem Tempo voranschreiten. Für verschiedene Strahlendosen wird somit der Effekt der vorangehenden Expositionen der jeweiligen Dosis auf die Morphologie der Wunde (d.h. auf deren Größe und optische Eigenschaften) dafür maßgebend, welcher Anteil der anfallenden Lichtintensität bei weiteren Expositionen im Gewebe effektiv absorbiert wird. Die Dosimetrie in solchen Fällen müßte diesen Umstand in Betracht ziehen. Wir besaßen nicht die technischen Möglichkeiten, um die Bestrahlungsparameter in Bezug auf die wirklich absorbierte Energiemenge des Lichtes (oder auf eine andere Größe, z.B. Anzahl der Photonen), möglichst bei jedem Objekt und bei jeder Bestrahlung individuell zu kontrollieren.

Im Einklang mit unserer dritten Hypothese stellen wir fest, daß das Rotlicht der Wellenlänge 630 nm kohärent wie inkohärent die Fähigkeit besitzt, die Schliessung der Wunden zu beschleunigen. Die Wirkung ist am deutlichsten vom 7. zum 12. Tag zu beobachten. Für das grüne Licht konnten wir in unseren Versuchen eine solche Tendenz nicht bestätigen.

V i e r t e H y p o t h e s e

Das Maximum des Effektes auf die Wundverkleinerung des He-Ne-Laserlichtes beobachteten wir bei Anwendung von $DS = 4 \text{ J/cm}^2$,

der niedrigsten applizierten Energiedichte. Auch hier läßt sich nicht ausschließen, daß niedrigere Strahlendoses einen noch günstigeren Effekt besitzen. Dagegen sprechen die in vergleichbaren Versuchsbedingungen erreichten Ergebnisse (Hutschenreiter et al, 1979), nach denen bei Energiedichten 2 und 4 J/cm² keine signifikanten Zeichen der Stimulation der Wundheilung beschrieben wurden. Für das Impulslicht des Rubinlasers wurde für die Wundheilungsstimulation ein ziemlich enger Dosisbereich angegeben (Mester et al, 1971b; Mester et al, 1973b; Vejrosta et al, 1975), die Wundflächen in diesen Experimenten wurden allerdings nur subjektiv (nicht planimetrisch) bestimmt. In anderen Arbeiten wurde als Kriterium der Wundheilung die Zeit genommen, in der die Wunde (fast) vollständig epithelisiert war (Averbakh et al, 1976); es wurde ein ziemlich breiter Dosisbereich ermittelt, wo noch eine Stimulation der Wundheilung festzustellen war, mit einem Maximum des Effektes bei DS=0.54 J/cm² des He-Ne-Laserlichtes täglich (dieser Wert ist relativ niedrig; es handelte sich um Kaninchen, mit anderen physikalisch-optischen Eigenschaften der Haut als bei Albinoratten).

Für das Grünlicht beider Arten (kohaerent wie inkohaerent) kann die vierte Hypothese nicht bestätigt werden, die einzige Beschleunigung der Wundschliessung trat für die DS=4 J/cm² des Ar-Laserlichtes auf. Es ist sicher, daß das Grünlicht in größeren Dosierungen (DS=20 J/cm² hier) in der frühen Phase inhibierend auf die Schliessung der Wunden wirkt. Die schädigende Wirkung von höheren Leistungs- und Energiedichten des Ar-Laserlichtes auf die Haut ist bekannt (Tomson et al, 1974). Andererseits sind uns aus der Literatur keine Angaben bekannt, die die Vermutung zulassen, daß niedrigere Strahlendoses als DS=4 J/cm² positiv auf die Wundverkleinerung wirken.

Im Sinne der vierten Hypothese läßt sich für das He-Ne-Laserlicht ein Optimum der Wirkung auf die Wundheilung bei DS=4 J/cm² feststellen. Für das Grünlicht hat die Aussage der vierten Hypothese laut der dritten Hypothese keine Relevanz.

An dieser Stelle wäre es nützlich, die zwei Dosierungsoptima für die erwähnten Wundheilungsparameter (Kollagenbildung und Wundschliessung) zu vergleichen. Für das He-Ne-Laserlicht stimmen

sie überein ($DS=4 \text{ J/cm}^2$). Auch das Verhalten der zwei Parameter für höhere Dosen scheint konkommittant zu sein - nicht signifikante Beschleunigung der Wundheilung bei signifikant erhöhter Kollagenbildung bei der $DS=10 \text{ J/cm}^2$, und kaum beeinflusste Kollagensynthese bei mässig verlangsamter Wundheilung im Falle der $DS=20 \text{ J/cm}^2$. In den mit inkohäerentem Rotlicht bestrahlten Wunden korreliert die Wundgrösseentwicklung nicht so eindeutig mit der Kollagenkonzentration im Gewebe. Dies fällt auf für die $DS=10 \text{ J/cm}^2$, wo eine ausgeprägte Beschleunigung der Wundverkleinerung bei unverändertem Kollagengehalt im Gewebe stattfindet. Auch die Inhibition der Schliessung der Wunden bei der höchsten Dosis $DS=20 \text{ J/cm}^2$ hängt offenbar nicht mit der Kollagensynthese zusammen (Kollagenproduktion nicht verringert). Es ist nicht klar, worin die Ursache dieser unterschiedlichen Reaktionsweise liegt und welche Mechanismen der Wundheilung ihr zugrunde liegen. Daß es sich auch hier wahrscheinlich um eine Systemreaktion handelt, deutet die oft kongruente Reaktion der kontralateralen Wunden der bestrahlten Tiere an.

Für das Grünlicht zeigt sich eine fast vollständige Unabhängigkeit der erwähnten zwei Parameter - für die Kollagenkonzentration im Narbengewebe am Ende des Versuches findet sich kaum ein Korrelat in der Schliessungsgeschwindigkeit der entsprechenden Wunden, die weitgehend unbeeinflusst durch die Bestrahlung zu sein scheinen.

Auf Grund der oben erwähnten Zweifel an der Funktion der Kollagenbildung für die Schliessung der Wunde erhebt sich die Frage, ob das unter Laserbestrahlung produzierte Kollagen gleichwertig ist dem normal gebildeten Kollagen. Untersuchungen zu diesem Thema sind erforderlich. Orientierende Bestimmungen der mechanischen Belastbarkeit des Narbengewebes brachten keinen signifikanten Hinweis auf die mechanische Effektivität der gesteigerten Kollagenbildung in den Wunden unter Laserexposition. Zu ähnlichen Ergebnissen kam man in neueren Untersuchungen (Babayan & Farthmann, 1977; Hutschenreiter et al, 1979), im Gegensatz zu älteren Daten (Kovács et al, 1974).

F ü n f t e H y p o t h e s e

Zuletzt wollen wir die Frage der Spezifität der Wirkung von kohaerentem Licht gegenüber inkohaerentem an dem beschriebenen experimentellen Modell erörtern. Dabei unterschied sich das in unseren Versuchen benutzte Laserlicht in zwei Qualitäten vom Licht der thermischen Quelle: in seiner temporalen Kohärenz und in der linearen Polarisierung. Wir konnten makroskopisch keine wesentlichen Unterschiede zwischen den laserbestrahlten, den kaltlichtbestrahlten und den Kontrollwunden und -narben feststellen. Ähnliches berichten andere Autoren auf Grund von makro- und mikroskopischen Daten (Korytnyi & Askarova, 1974; Babayan & Farthmann, 1977; Hutschenreiter et al, 1979). Selbst die Autoren, die keine inkohärente Lichtquelle für Kontrollbestrahlung verwendet hatten, beobachteten keine qualitativen Veränderungen in der Wundheilung (Vejrosta et al, 1975; Averbakh et al, 1976; Urazalin & Antipova, 1978). Es handelte sich aber um Kurzzeitstudien, über langzeitige Effekte und mögliche Gefahren einer unkontrollierten Reaktion ist die Diskussion offen (Ehlers & Florian, 1973a; Ehlers & Florian, 1973b). Vereinzelt wurde nach Laserbestrahlung eine Zellvermehrung in der Epidermis beschrieben, bei der auch Zellatypien zu verzeichnen waren (Goldman & Richfield 1964; Goldman, 1965; Goldman, 1967, S. 82; Parr & Fisher, 1967; Mester et al, 1971abc; Zadorozhnyi et al, 1976). Der Hinweis auf eine mögliche kanzerogene Wirkung gerade von Laserstrahlen niedriger Energie (subletale Schädigung) wurde in experimentellen Arbeiten in vitro gegeben (Rounds et al, 1965b; Gordon et al, 1967; Gordon et al, 1968; Rabkin & Tarasov, 1968; Belcheva & Dimcheva-Grozdanova, 1973; Stepanov et al, 1977).

Die von uns beobachteten Unterschiede zwischen dem kohaerenten und inkohaerenten Licht waren mehr quantitativer Art. So stimulierte das He-Ne-Laserlicht mehr und im breiteren Dosisbereich als das inkohärente Rotlicht die Kollagensynthese und verursachte keine Inhibition der Wundschliessung am 3. Tage der Wundheilung, die nach Bestrahlung mit inkohaerentem Rotlicht selbst der kleinen Dosis aufgetreten war. Das kohaerente Grünlicht

stimulierte die Kollagenbildung effizienter als das inkohärente, und rief bei der $DS=20 \text{ J/cm}^2$ keine Stimulation der Kollagensynthese mehr hervor, bei der das inkohärente Grünlicht seine Stimulationswirkung gerade voll entfaltet hatte. Angenommen, daß es sich hier um eine photobiologische Reaktion handeln würde, für die ein enges Absorptionsspektrum von Bedeutung wäre, könnte man die beschriebenen quantitativen Unterschiede auf Unterschiede im Monochromatizitätsgrad (d.h. Unterschiede in der spektralen Leistungsdichte) der verglichenen Lichtquellen zurückführen (cf. Moroz, 1977). Die biologische Rolle der Kohärenz und der Polarisierung des Laserlichtes in niedrigen Leistungs- und Energiedichten bleibt weiterhin ungeklärt. Die Unbestimmtheit der Aussage unserer fünften Hypothese sollte hier als Anregung für die weitere Forschung betrachtet werden.

S c h l u ß b e m e r k u n g

Das biologisch bis jetzt bedeutendste Merkmal der im niedrigen Dosisbereich applizierten Laser ist die Monochromatizität des Lichtes. Die biologische Rolle der Kohärenz und der Polarisation wird theoretisch vermutet (z.B. Resonanzzustände der Makromoleküle), entzieht sich jedoch bis zum heutigen Tag einem eindeutigen experimentellen Beweis. Somit fungieren die Laser in der uns interessierenden Verwendung als analytisches Instrument zum Studium der Wellenlängenspezifität.

Wie bereits in der Einleitung angedeutet, spiegelt sich in der Frage des Vergleiches der Effekte von verschiedenen Wellenlängen des Lichtes das methodische Problem des analytischen Zutritts zum Studium der physiologischen Lichtwirkung auf biologische Objekte wieder, für das die Laser als höchst standardisierte Lichtquellen, was die Wellenlänge betrifft, das optimale Instrument sind. In der biologischen Forschung wurde allerdings bis jetzt von diesem Vorteil der Laser nur wenig Gebrauch gemacht, in Bezug auf die systematische Erforschung der Wellenlängenselektivität. Durchstimmbare Laser (z.B. Halbleiterlaser

oder Farbstofflaser) sind immer noch relativ selten und oft nicht leistungsfähig genug. Mit den üblichen, weit verbreiteten Lasertypen werden nur wenige Spektrallinien erfasst. Theoretisch läßt sich mit Lasern in bestimmter Annäherung jede Wellenlänge des sichtbaren Spektrums erzeugen (Gürs, 1970, S. 175-7), praktisch ist aber ein solches Vorgehen finanziell und technisch untragbar. Die technischen Gegebenheiten grenzen somit, gegenüber z.B. einem Monochromator, die Fragestellung und den Aussagewert vieler biologischen Studien mit Lasern in Bezug auf die Wellenlänge eigentlich ein, resp. sie erlauben nicht, deren Komplexität zu entfalten.

Weiterhin stellt sich die Frage, inwieweit überhaupt eine monochromatische Beeinflussung erreichbar ist. Die analytische Arbeitsweise hat, unserer Meinung nach, vor allem da Sinn, wo für die studierte Wellenlänge ein spezifischer Angriffspunkt für eine bekannte Reaktion existiert, über den sich der Ausgang dieser Reaktion regulieren oder modifizieren läßt. Ungezieltes Schießen auf in der entsprechenden Struktur unbekannte Objekte, wie es in vielen der biologischen Studien mit Laserlicht der Fall ist, scheint uns vor allem uneconomisch. In theoretischen Ansätzen dieser Arbeit sollte deshalb das Herumtappen in der Finsternis der Lichtforschung mit Lasern mindestens begrenzt werden.

Beim Vergleich der zwei Wellenlängen des sichtbaren Lichtes, wie in unserer Studie benutzt, ließen wir uns von den physiologischen Parametern des Sonnenspektrums leiten. Im Bereich der Wellenlänge des He-Ne-Lasers $\lambda=632.8$ nm liegt das Maximum der Photondichte des Solarspektrums (636 nm) (Seliger & McElroy, 1965, S. 41-2). Die photochemischen Prozesse der Photosynthese sind durch die Absorptionscharakteristik des Chlorophylls A auf den Rotbereich des Spektrums abgestimmt. Um 630 nm liegen die Absorptionsmaxima von z.B. Myoglobin, Katalase, Lipiden mit ungesättigten Verbindungen etc. (Rounds, 1965a; Rounds et al, 1965b; Zubkova, 1976). Das Maximum der Leistungsdichte (Energieemission) im Sonnenspektrum liegt bei 502 nm. Im grünen Teil des Spektrums befinden sich die Absorptionsmaxima von z.B. Myoglobin, Haemoglobin, Karotinen, Cytochromen b und c etc. (Rounds, 1965a;

Rounds et al, 1965b; Rounds et al, 1965c).

Die Leistungsdichte des Solarspektrums beträgt für das Intervall 220 bis 5000 nm etwa 135.4 mW/cm^2 , und davon für das sichtbare Licht 400 bis 760 nm etwa 63.3 mW/cm^2 (Abbot, 1931, S. 240; List, 1951, S. 416, 431). Die in unseren Experimenten verwendete Leistungsdichte (42 bis 45 mW/cm^2) liegt somit, was die Energie anbelangt, etwa in der Rahmenordnung der physiologischen Energiezufuhr durch das sichtbare Sonnenlicht. Sollten die Prozesse der Wundheilung nur durch die absolute Menge der zugeführten Energie (also unabhängig von der Wellenlänge) zu beeinflussen sein, so ist aus der vorhergenannten Parallele zu ersehen, daß unsere Bestrahlung einen vergleichbaren Effekt haben müßte wie das sichtbare Sonnenlicht. Ein Beweis dieser Art liegt jedoch nicht vor.

In dem engen λ -Intervall des streng monochromatischen Laserlichtes übersteigt die hier verwendete spektrale Leistungsdichte mehrmals die des zugehörigen Wellenlängenintervalles des Sonnenspektrums. Um die Bevorzugung einer so hohen spektralen Leistungsdichte als Applikationsweg von verhältnismässig niedrigen Energiedichten zu rechtfertigen, wäre es nötig zu zeigen, daß dieser Vorgang zu einem anderen Effekt führt als ein anderer, und beim Ausbleiben einer Kontrolle (kontinuierliches Spektrum, wie z.B. das Sonnenlicht) wie in diesem Falle, daß z.B. zwei solche Vorgänge für zwei verschiedene Wellenlängen nicht die gleichen Resultate aufweisen. So kommen wir zu dem Vergleich der Effekte von monochromatischem Licht der Wellenlängen 632.8 nm und 514.5 nm . Hier zeigen die Ergebnisse unserer Studie zwei Unterschiede qualitativer Art im Effekt der zwei Wellenlängen auf die Wundheilung. Das Rotlicht stimuliert die Kollagensynthese nur lokal, das Grünlicht ruft über eine systemische Wirkung der lokalen Bestrahlung eine Stimulation der Kollagenbildung auch in unbestrahlten Wunden hervor. Das Rotlicht bewirkt eine Beschleunigung der Wundverkleinerung, die wahrscheinlich in Abhängigkeit von der Kollagenbildung ist. Das Grünlicht dagegen beeinflusst die Wundschliessung unbedeutend, trotz der gesteigerten Kollagenproduktion.

Wir haben gezeigt, daß die gleichen Lichtenergiemengen in zwei verschiedenen monochromatischen Applikationsarten unter experimentellen Bedingungen zu verschiedenen Effekten führen können. Daraus ist der Schluß zu ziehen, daß die Wundheilung im bestimmten Rahmen mit Licht wellenlängenabhängig beeinflußt werden kann.

ZUSAMMENFASSUNG

Der Einfluß von Laserlicht niedriger Leistungs- und Energiedichte auf die Heilung von Hautdefektwunden bei Ratten wurde untersucht. Zwei in verschiedenen Bereichen des sichtbaren Spektrums arbeitende Dauerstrichlaser wurden verwendet: He-Ne-Laser ($\lambda=632.8$ nm) und Ar-Laser ($\lambda=514.5$ nm). Die Wunden wurden täglich mit einer konstanten Leistungsdichte 45 mW/cm^2 in drei verschiedenen Dosierungen bestrahlt. Das Rotlicht bewirkte eine Steigerung der Kollagensynthese im bestrahlten Wundgebiet (gemessen an der Kollagen-Hydroxyprolin-Konzentration im Gewebe der Narbe) mit einem Maximum bei 4 J/cm^2 . Bei dieser Dosierung war die Wundschliessung ab dem dritten Tage signifikant beschleunigt. Bei der Strahlendosis 20 J/cm^2 war eine mässige Verzögerung der Wundheilung zu beobachten. Die Festigkeit des unter He-Ne-Laserbestrahlung entstandenen Narbengewebes schien größer zu sein, als die bei unbestrahlten Kontrolltieren. Nach Grünlichtexposition der Wunden stieg die Kollagenkonzentration sowohl in den bestrahlten als auch in den unbestrahlten kontralateralen Wunden. Eine Beschleunigung der Wundschliessung wurde hier nicht festgestellt. Bei Bestrahlung mit relativ hohen Dosen kam es zu einer Verlangsamung der Wundkontraktion in der frühen Phase der Heilung dank der Bildung von härteren, kompakteren, fester auf der Basis sitzenden Schorfen. Die Festigkeit des Narbengewebes schien durch die Bestrahlung unbeeinflusst zu sein. Bestrahlung mit einer inkohärenten Lichtquelle annähernd derselben Wellenlängen und in gleichen dosimetrischen Parametern hatte ähnliche Effekte zur Folge wie das kohärente Licht der Laser, es gab allerdings quantitative Unterschiede. Eine Spezifität der Wirkung von Laserstrahlen in der beschriebenen Fragestellung

konnte also nicht festgestellt werden. Die Möglichkeit einer wellenlängenselektiven Beeinflußung der metabolischen Vorgänge ~~der~~ Wundheilung wurde diskutiert, sowie die damit eng verbundene Frage der möglichen kanzerogener Wirkung von Laserstrahlen.

REFERENZEN

- Abbot CG (ed) 1931 : Smithsonian meteorological tables. 5th ed. Smithsonian institution, Washington D.C., 1931.
- Agurkova TN 1979 : Action of laser radiation on the properties of Staphylococci.
Zh mikrobiol epidemiol immunobiol (5) 101-3 (1979)
- Arvanitaki A Romey G Chalazonitis N 1968 : Photopotential primaire et effets secondaires par photoactivation de la neuromembrane à haute résolution spatiale et temporelle (émission Laser) (neurones d'Helix et d'Aplysia).
C R seanc soc biol 162 153-60 (1968)
- Averbakh MM Sorkin MZ Dobkin VG Kosarev II Ostapchenko EP Nistratov VI Gulyaev AA Semeikin LP 1976 : Effect of helium-neon laser on the healing of aseptic experimental wounds.
Eksp khir anesteziol (3) 56-9 (1976)
- Babayan R Farthmann F 1977 : Laser und Wundheilung.
Zentralbl Chir 102 (20) 1247-50 (1977)
- Babayants RS Rakcheev AP Konstantinov AV Ivanov OL Makeeva NS Shchur VV 1974 : Use of lasers with low radiation output in some dermatoses.
Vestn derm vener 50 (4) 7-13 (1974)
- Bainazarova BI 1977 : Effect of monochromatic polarized red light on the activity of NAD-dependent dehydrogenases.
In: Rakhishev AR (ed): Biologic effects of laser radiation (experimental and clinical aspects). Alma-Ata 1977, pp. 70-4.
- Belcheva RG Dimcheva-Grozdanova LV 1973 : Chromosome aberrations and malformations in Salmo irideus Gibb. after the irradiation of early-cleavage embryos with lasers of different wave-lengths.
Dokl bolg akad nauk 26 (8) 1077-80 (1973)
- Berns MW 1974 : Biological microirradiation. Classical and laser sources. Prentice-Hall, Inc., Englewood Cliffs, New Jersey 1974.
- Bhaumik D Bhaumik K Rays AK Dutta-Roy B 1978 : On a model and the kinetics of photo-enhanced enzyme reactions.
Bull math biol 40 (6) 719-26 (1978)
- Biscar JP 1976 : Photon enzyme activation.
Bull math biol 38 29-38 (1976)
- Biscar JP Malone RM 1976 : Laser enzyme investigation.
In: Waidelich W (ed): Laser 75 Optoelectronics : Proceedings of a conference, Munich (Germany) June 24-27/75. IPC science & technology press, Guilford 1976, pp. 127-34.
- Blazek V 1976 : Verhalten der menschlichen Haut gegenüber elektromagnetischer Strahlung im sichtbaren und nahen IR Bereich.
Z Rechtsmed 77 (2) 91-103 (1976)

- Bogdanovich UI Gordeeva AI Krasnoshchekova EE Spektor IM 1974: Use of lasers for therapy of wounds and of some orthopaedic diseases. Kazansk med zh (2) 37-40 (1974)
- Bogdanovich UI Gordeeva AI Krasnoshchekova EE 1975 : Treatment of infected wounds and ulcers by coherent irradiation. Khirurgiia (Mosk) (4) 56-8 (1975)
- Bogdanovich UI Gordeeva AI Krasnoshchekova EE Karimov MG Spektor IM 1976 : Experience with application of monochromatic red light in experiment and in clinic. Ortop travmatol protez (3) 35-8 (1976)
- Bogush NA Mostovnikov VA Mokhoreva SI Pikulev AT Rubinov AN Khokhlov IV 1977 : On mechanism of the stimulating effect of laser radiation. Dokl akad nauk BSSR 21 (8) 759-62 (1977)
- Carney SA Lawrence JC Ricketts CR 1967 : The effect of light of a ruby laser on the metabolism of skin in tissue culture. Biochim biophys acta 148 525-30 (1967)
- Deschaux P Guillot N Fontanges R Pères G 1968 : Action du laser à rubis sur les bactéries. C R seanc soc biol 162 1376-9 (1968)
- Dimitroff JM Jacquez JA Kuppenheim HF 1955 : Spectral reflectance of the skin of rats and rabbits in the region 420 - 1000 mμ. J appl physiol 8 292-6 (1955)
- Downes A Blunt TP 1878 : On the influence of light upon protoplasm. Proc royal soc London 28 (191) 199-212 (1878)
- Duke-Elder S (ed) 1968 : System of ophthalmology. Vol. IV. The physiology of the eye and of vision. Henry Kimpton London 1968.
- Ehlers G Florian HJ 1973a: Cytophotometrische Untersuchungen zur Frage der cancerogenen Wirkung von Rubinlaser-Strahlen. Der Hautarzt 24 423-8 (1973)
- Ehlers G Florian HJ 1973b: Zur Frage der kanzerogenen Wirkung von Rubinlaserstrahlen. Med Klin 68 1229-38 (1973)
- Eichler J Knof J Lenz H 1977 : Measurements on the depth of penetration of light (0.35 - 1.0 μm) in tissue. Radiat environ biophys 14 239-42 (1977)
- Erlanger BF 1976 : Photoregulation of biologically active macromolecules. Ann rev biochem 45 267-83 (1976)
- Feicht EJ Graf U 1972 : Physik. Einführung 'Hauptgebiete' Anwendungen. Goverts Verlag, Frankfurt am Main, 1972.
- Fine S Klein E 1965 : Biological effects of laser radiation. Adv biol med phys 10 149-226 (1965)
- Foerster G Muuss H 1971 : Versuche zur Herstellung von Haut- und Knochenverbindungen durch Laserlicht. Schweissen u Schneiden (Braunschweig) 23 59-60 1971
- Fork RL 1971 : Laser stimulation of nerve cells in Aplysia. Science 171 907-8 (1971)

- Fröhlich H 1970 : Long range coherence and the action of enzymes.
Nature 228 1093 (1970)
- Gabor D 1948 : A new microscopic principle.
Nature 161 777-8 (1948)
- Gabor D 1949 : Microscopy by reconstructed wave-fronts.
Proc royal soc London A 197 454-87 (1949)
- Goldman L Richfield DF 1964 : The effect of repeated exposures to laser beams. Case report with nine moths' period of observation.
Acta derm venereol 44 264-8 (1964)
- Goldman L 1965 : Comparison of the biomedical effects of the exposure of human tissues to low and high energy lasers.
Ann N Y acad sci 122 802-31 (1965)
- Goldman L 1967 : Biomedical aspects of the laser. The introduction of laser applications into biology and medicine. Springer, Berlin 1967.
- Goldman L 1969 : Laser surgical research.
Ann N Y acad sci 168 649-63 (1969)
- Gordon TE Bishop K Parsons RL Butt C Carter C Connolly J 1967 : Laser effect on oral hard and soft tissues.
In: Proceedings of the 1st international conference on laser applications, Paris, France. Lasers et optiques non conventionelle, No. 8, 1967, pp. 102-6.
- Gordon TE Bishop K Carter CH Connolly MJ 1968 : Laser blockage or delay of cell division at prophase in human leukocyte cultures.
J dent res 17 (1) 171 (1968)
- Grotelueschen B 1978 : Der heutige Stand der Chirurgie mit Laserstrahlen.
Chirurg 49 (4) 197-201 (1978)
- Gürs K 1970 : Laser. Grundlagen, Eigenschaften und Anwendungen in Wissenschaft und Technik. Umschau Verlag, Frankfurt am Main 1970.
- Hardy LB Hardy FS Fine S Sokal J 1967 : Effect of ruby laser radiation on mouse fibroblast culture.
Fed proc 26 (2) 668 (1967)
- Hug DH 1978 : The activation of enzymes with light.
In: Smith KC (ed): Photochemical and photobiological reviews. Vol. 3. Plenum press, New York London 1978, pp. 1-33.
- Hutschenreiter G Haina D Paulini K Schumacher G 1979 : Wundheilung nach Laser- und Rotlichtbestrahlung.
Z exp Chir im Druck (1979)
- Iniushin VM 1972 : Biological effects of monochromatic red light in optic quantum generators and prospects for their use in physiotherapy.
Vopr kurortol fizioter lech fiz kult 37 (1) 25-8 (1972)
- Iniushin VM Chekurov PR 1975 : Biostimulation with laser rays and bioplasm. Kazakhstan, Alma-Ata 1975.
- Isakov VI Timen GE 1974 : The application of lasers in biology and medicine. Znanie, Kiev 1974.

- Jamieson CW Litwin MS Longo SE Krementz ET 1969a: Enhancement of melanoma cell culture growth rate by ruby laser radiation.
Life sci 8 part II (2) 101-6 (1969)
- Jamieson CW Litwin MS Longo SE Krementz ET 1969b: Stimulation of melanoma cell growth rate by ruby laser radiation.
In: Zuidema GD Skinner DB (eds): Current topics in surgical research. Vol. 1. Academic press, New York London 1969, pp. 133-42.
- Jászági-Nagy É Mester E Tordy B Tota JG 1972 : The effect of laser radiation on wound healing and collagen synthesis.
Kisérlet orvostud 24 487-91 (1972)
- Kapany NS Peppers NA Zweng HC Flocks M 1963 : Retinal photo-coagulation by lasers.
Nature 199 146-9 (1963)
- Kaplan I Sharon U 1976 : Current laser surgery.
Ann N Y acad sci 267 247-53 (1976)
- Karas' GA 1976 : Histochemistry of proteins and their functionally active groups in the skin of the neck and mucous membrane of the oral cavity of white rats in the zone exposed to a helium-neon laser.
Zh vyssh nerv deiat 26 (4) 67-72 (1976)
- Kolesnik AG Durdyniazov MK Grudianov AI 1978 : State of the oral cavity tissues under the action of helium-neon laser irradiation of low intensity.
Stomatologiya (Mosk) 57 (6) 5-10 (1978)
- Kollias N Melander WR 1976 : Laser induced stimulation of chymotrypsin activity.
Phys lett A 57 (1) 102-4 (1976)
- Komarova AA Mozherenkov VP Skatskaia GK Chemnyi AB Pivovarov NN Chikh PI 1978 : Action of reflected laser radiation on the eye.
Vestn oftal'mol (1) 46-50 (1978)
- Korytnyi DL Askarova SN 1974 : Stimulation of reparative regeneration of tongue mucosa by light of helium-neon laser.
Zdravookhr Kazakhstana (5) 41-3 (1974)
- Kovács IB Mester E Goeroeg P 1974 : Stimulation of wound healing with laser beam in the rat.
Experientia 30 (11) 1275-6 (1974)
- Krylov OA Nevstrueva VS Popov VI Kubli SK Smirnova MP Mysheleva KP 1978 : Effect of low energy of helium-neon laser on the course of infectious inflammatory process.
Vopr kurortol fizioter lech fiz kult (3) 63-8 (1978)
- Leith EN Upatnieks J 1962 : Reconstructed wavefronts and communication theory.
J opt soc Am 52 (10) 1123-30 (1962)
- List RJ (ed) 1951 : Smithsonian meteorological tables. 6th ed. Smithsonian institution, Washington D.C. 1951.
- Maiman TH 1960 : Stimulated optical radiation in ruby.
Nature 187 493 (1960)

- Mester E Ludány G Selyei M Szende B Tota GJ 1968a: The stimulated effect of low power laser-rays on biological systems.
Laser rev 1 3 (1968)
- Mester E Sellyei M Tota GJ 1968b: Laserstrahlenwirkung auf das Wachstum des Ehrlichschen Aszitestumors. Vorläufige Mitteilung.
Arch Geschwulstforsch 32 (3) 201-6 (1968)
- Mester E Szende B Tota JG 1969a: Die Wirkung der über längere Zeit wiederholt verabreichten Laserstrahlung geringer Intensität auf die Haut und innere Organe von Mäusen.
Radiobiol Radiother 10 371-7 (1969)
- Mester E Szende B Tota JG 1969b: Über die Summation fraktioniert verabreichter Laserstrahlen.
Radiobiol Radiother 10 379-83 (1969)
- Mester E Ludány G Frenyo V Sellyei M Szende B Gyenes G Ihász M Kiss AF Doeklen A Tota GJ 1971a: Experimental and clinical observations with laser.
Panminerva med 13 538-43 (1971)
- Mester E Spiry T Szende B Tota JG 1971b: Effect of laser rays on wound healing.
Am j surg 122 (4) 532-5 (1971)
- Mester E Szende B Spiry F Scher A 1971c: Effets du laser dans la guérison des plaies.
Lyon chir 67 (6) 416-9 (1971)
- Mester E Varteresz V Doeklen A Gaertner P Héjjas M 1971d: Die Wirkung der Laserstrahlen auf die Hämoglobinsynthese in vitro.
Radiobiol Radiother 12 669-75 (1971)
- Mester E Szende B Spiry T Scher A 1972: Stimulation of wound healing by laser rays.
Acta chir acad sci hung 13 (3) 315-24 (1972)
- Mester E Jászági-Nagy E 1973a: The effect of laser radiation on wound healing and collagen synthesis.
Studia biophys 35 (3) 227-30 (1973)
- Mester E Spiry T Szende B 1973b: Effect of laser rays on wound healing.
Bull soc int chir 32 (2) 169-73 (1973)
- Mester E Bácsy E Spiry T Tisza S 1974a: Laser stimulation of wound healing. Enzyme-histochemical studies.
Acta chir acad sci hung 15 (2) 203-8 (1974)
- Mester E Korényi-Both A Spiry T Tisza S 1974b: Laser und Muskelfaser-Regeneration. (Vorläufige Mitteilung)
Acta chir acad sci hung 15 (4) 337-42 (1974)
- Mester E 1976a: Clinical results of wound healing stimulation with laser and experimental studies of the action mechanism.
In: Waidelich W (ed): Laser 75 Optoelectronics : Proceedings of a conference, Munich (Germany) June 24-27/75. IPC science & technology press, Guilford 1976, pp. 119-25.
- Mester E Nagy EJ Bácsy E Korényi-Both A Naményi J Kovács I Tisza S 1976b: Laser in der Medizin - experimentelle und klinische Erfahrungen.
In: Kaul A (ed): Medizinische Physik in Forschung

- und Praxis. 6. wissenschaftliche Tagung der Deutschen Gesellschaft für Medizinische Physik in Berlin, 28/29 April 1975. Walter de Gruyter, Berlin New York 1976, pp. 117-35.
- Mester E Tisza S Csillag L Mester A 1977: Laser treatment of coumarin-induced skin necrosis. Acta chir acad sci hung 18 (2) 141-8 (1977)
- Mester E Nagylucskay S Tisza S Mester A 1978a: Stimulation of wound healing by means of laser rays. Part III. Investigation of the effect on immune competent cells. Acta chir acad sci hung 19 (2) 163-70 (1978)
- Mester E Nagylucskay S Waidelich W Tisza S Greguss P Haina D Mester A 1978b: Auswirkungen direkter Laserbestrahlung auf menschliche Lymphocyten. Arch dermatol res 263 241-5 (1978)
- Meyer-Schwickerath G 1954 : Lichtkoagulation. Eine Methode zur Behandlung und Verhütung der Netzhautablösung. Graefes Arch Arch Augenheilk 156 2-34 (1954)
- Moroz AA 1976 : ATPase activity and ATP content in several organs of albino rats subjected to the action of a monochromatic red light. Gig sanit (11) 110-11 (1976)
- Moroz AA 1977 : Some indices of glycolysis under the action of monochromatic red light. Vrach delo (7) 133-5 (1977)
- Moskalik KG Kozlov AP Lazo VV Kuznetsov OK 1977 : Stimulation of cell proliferation by pulsed laser radiation. Dokl akad nauk SSSR 233 695-7 (1977)
- Moskalik KG Kozlov AP 1979 : Effect of pulsed laser radiation on mitotic activity and DNA synthesis of tumor cells. Dokl akad nauk SSSR 244 (1) 206-8 (1979)
- Parr WH Fisher RS 1967 : Aberrant corneal epithelial cells produced by ruby laser irradiation. Invest ophthalmol 6 (4) 356-63 (1967)
- Pearson ES Hartley HO (eds) 1966 : Biometrika tables for statisticians. Vol. 1. 3rd ed. University press, Cambridge 1966.
- Rabkin BM Tarasov VA 1968 : Cytogenetic effect of laser radiation of wavelength 6328 Å in sprouts of Allium fistulosum L. Dokl akad nauk SSSR 180 (6) 1471-2 (1968)
- Rajaraman R Narayan KS Rounds DE 1972 : Effect of different laser radiation on human cells in culture. In vitro 7 (4) 281 (1972)
- Rakhishev AR 1976 : The response of the elements of the peripheral nervous system to the effects of laser radiation. Arkh anat gistol embriol 70 (2) 5-13 (1976)
- Rounds DE 1965a: Effects of laser radiation on cell cultures. Fed proc 24 suppl 14 S 116-21 (1965)
- Rounds DE Chamberlain EC Okigaki T 1965b: Laser radiation of tissue cultures. Ann N Y acad sci 122 713-27 (1965)

- Rounds DE Olson RS Johnson FM 1965c : The laser as a potential tool for cell research.
J cell biol 27 (1) 191-7 (1965)
- Rounds DE Olson RS 1967 : The effect of intense visible light on cellular respiration.
Life sci 6 (4) 359-66 (1967)
- Saulebekova MS Rainazarova BI Zelinskaya AA Khasenova KK Shortanbaev AA 1977 : The status of tissue respiration under irradiation with monochromatic polarized red light.
In: Rakhishev AR (ed): Biologic effects of laser radiation (experimental and clinical aspects).
Alma-Ata 1977, pp.78-81.
- Seliger HH McElroy WD 1965 : Light : physical and biological action. Academic press, New York 1965.
- Shakhtmeister II Valtseva IA Shekhter AB Yakunin GA Novikova AN 1974 : Biological reactions of the body to the application of a laser beam to the skin.
Vestn dermatol vener 50 (12) 7-12 (1974)
- Srivastava AS De SK 1978 : The influence of different frequencies of laser on the microbial production of alcohol by *Saccharomyces cerevisiae*.
J Indian chem soc 55 (2) 203-5 (1978)
- Stepanov BI Mostovnikov VA Rubinov AN Khokhlov IV 1977 : Regulation of the functional activity of human cells with laser radiation.
Dokl akad nauk SSSR 236 (4) 1007-10 (1977)
- Tomson SH Emmett EA Fox SH 1974 : Photodestruction of mouse epithelial tumors after oral acridine orange and argon laser.
Cancer res 34 3124-7 (1974)
- Tomson SH 1976 : Tumor destruction due to acridine orange photoactivation by argon laser.
Ann N Y acad sci 267 191-200 (1976)
- Urazaev AM Antipov IG Pakhraeva GN Tupoleva LV Gol'dberg ED 1978 : Optic properties of some tissues and organs towards laser rays with the wave length of 632.8 nm and 488 nm.
Byull eksper biol med 85 (5) 537-9 (1978)
- Urazalin ZB Antipova ZP 1978 : Effect of monochromatic red light on mandibular fracture healing.
Stomatologiya (Mosk) 57 (5) 5-9 (1978)
- Vejrosta Z Luklová L Hornová J Doubek J 1975 : Laser radiation in healing oral cavity wounds.
Scr med (Brno) 48 (6-7) 569-76 (1975)
- Verdonk G 1937 : L'antagonisme biologique in vitro entre différentes bandes visibles du spectre solaire.
C R soc biol 124 258-61 (1937)
- Winkler RL Hays WL 1975 : Statistics : probability, inference and decision. 2nd ed. Holt, Rinehart and Winston, New York 1975.
- Zadorozhnyi BA Safronov BG Dyuba VM 1976 : Morphological and histochemical changes in the skin under the influence of low-power gas lasers.
Vestn dermatol vener (8) 34-9 (1976)

- Zeitler E Wolbarsht ML 1971 : Laser characteristics that might be useful in biology.
In: Wolbarsht ML (ed): Laser applications in medicine and biology. Vol. 1. Plenum press, New York London 1971, pp. 1-18.
- Zubkova SM 1976 : Possible role of catalase in the response of mitochondria to helium-neon laser radiation.
Vopr kurortol fizioter lech fiz kult (6) 14-7 (1976)
- Zubkova SM Sokolova ZA 1978 : The state of mitochondria and nuclear chromatin from nervous cells of brain cortex in laser irradiation.
Vopr med chim 24 (3) 326-30 (1978)

A N H A N G

Tabelle I und II : Kollagenhydroxyprolinkonzentration im
Narbengewebe

Tabelle III und IV: Wundgrößen am 3., 7., 12. und 17. Tage

Tabelle V und VI : Wundgrößenrelation in verschiedenen Zeit-
intervallen der Wundheilung

Tabelle VII und VIII: Elastizitätsequivalente m_1 und m_2 aus den
Kraft-Dehnungs-Kurven

Tabelle IX und X : Reißkräfte F_1 des Narbengewebes im Traktions-
versuch

Licht- art	kohaerent						inkohaerent					
λ (nm)	632.8						630					
DS J/cm ²	bestrahlte Wunden			kontralat. unbestr. Wunden			bestrahlte Wunden			kontralat. unbestr. Wunden		
	$\bar{x}$	s		$\bar{x}$	s	n	$\bar{x}$	s		$\bar{x}$	s	n
0 (C)	-	-		29.8	3.4	16	-	-		29.8	3.4	16
4	36.2	2.1		27.4	2.2	6	34.7	4.5		28.7	1.2	8
10	34.4	2.1		28.2	1.8	9	27.2	2.8		27.0	4.2	5
0 (C) ⁺	-	-		37.1	5.0	14	-	-		37.1	5.0	14
20 ⁺	40.7	3.6		36.2	6.8	8	39.6	4.0		38.6	4.0	7
λ (nm)	514.5						540					
0 (C)	-	-		27.0	3.7	16	-	-		27.0	3.7	16
4	33.6	7.3		30.9	4.3	8	31.1	5.2		30.5	3.8	7
10	36.7	3.4		35.3	3.1	6	33.9	3.1		29.2	4.2	8
20	29.2	2.7		29.1	2.6	9	34.5	1.1		35.4	2.4	8

Tabelle I und II : Kollagenhydroxyprolinkonzentration (mg pro 100 mg Trockensubstanz) im Narbengewebe nach täglicher Exposition der Wunden mit Rot- und Grünlicht. (C = unabhängige Kontrollen der jeweiligen Versuchsserie)

+) bei älteren Ratten als in beiden anderen Versuchsserien

Tag	3		7		12		17		
DS J/cm ²	exp	K	exp	K	exp	K	exp	K	
$\lambda = 632.8$ nm	0 (C) n=8	$\bar{x}$ -	61.0	-	43.6	-	17.5	-	7.2
	4 n=9	$\bar{x}$ 62.7	-	32.0	-	10.0	-	4.4	-
	10 n=9	$\bar{x}$ 61.3	-	39.3	-	13.7	-	6.7	-
$\lambda = 630$ nm	4 n=8	$\bar{x}$ 77.8	-	36.9	-	12.0	-	5.2	-
	10 n=8	$\bar{x}$ 73.5	-	38.3	-	10.7	-	4.1	-
$\lambda = 632.8$	0 (C) n=7	$\bar{x}$ -	63.8	-	42.1	-	12.1	-	3.7
		s -	9.6	-	7.8	-	4.1	-	2.8
	20 n=8	$\bar{x}$ 70.0	73.6	53.9	54.7	14.9	24.6	5.7	11.3
$\lambda = 630$		s 9.2	14.1	15.5	18.1	6.5	13.0	3.5	7.4
	20 n=7	$\bar{x}$ 78.0	68.1	52.6	43.3	20.2	13.9	6.1	3.8
		s 10.5	5.6	18.4	7.8	8.2	4.6	3.4	2.6
$\lambda = 514.5$ nm	0 (C) n=16	$\bar{x}$ -	61.6	-	28.7	-	7.0	-	1.6
		s -	11.3	-	16.1	-	2.0	-	1.4
	4 n=8	$\bar{x}$ 62.0	65.9	24.2	24.0	5.4	5.1	1.9	1.5
		s 11.9	8.1	9.4	5.8	1.7	2.9	0.7	0.5
	10 n=7	$\bar{x}$ 67.5	67.0	27.1	27.8	7.4	7.5	1.9	1.9
$\lambda = 540$ nm		s 8.1	11.0	4.7	5.2	2.6	2.4	0.5	0.9
	20 n=9	$\bar{x}$ 76.9	76.4	22.5	23.4	6.2	6.4	1.8	1.6
		s 8.9	13.0	5.0	5.4	1.5	2.4	1.4	0.4
$\lambda = 540$ nm	4 n=7	$\bar{x}$ 66.5	69.8	24.8	22.7	6.2	4.6	1.7	0.8
		s 11.2	11.1	6.4	6.4	1.8	2.7	1.2	0.5
	10 n=8	$\bar{x}$ 72.5	74.1	27.6	29.3	8.9	8.1	3.4	1.4
		s 11.0	13.1	4.9	11.5	4.0	3.0	2.4	0.5
	20 n=8	$\bar{x}$ 71.9	78.3	25.6	25.5	8.3	7.5	1.2	1.8
		s 11.7	13.1	4.6	3.7	1.5	2.2	0.4	0.9

Tabelle III und IV : Wundgrößen am 3., 7., 12. und 17. Tage
(jeweils in % der Wundgröße am 1. Tage)
bei täglicher Exposition mit Rot- und
Grünlicht. (C = unabhängige Kontrollen der
jeweiligen Versuchsserie; K = abhängige,
kontralaterale Kontrollen)

Intervall		7/3		12/3		12/7		17/12	
DS J/cm ²		exp	K	exp	K	exp	K	exp	K
$\lambda = 632.8$ nm	0 (C)	$\bar{x}$	-	69.0	-	23.7	-	33.3	-
	n=14	s	-	14.8	-	7.8	-	12.8	-
	4	$\bar{x}$	49.2	52.9	14.0	16.5	28.6	31.7	41.1
	n=8	s	8.4	17.2	6.3	4.1	10.1	8.5	19.6
	10	$\bar{x}$	67.2	66.4	23.1	23.0	34.5	35.4	48.3
	n=9	s	17.6	24.0	8.6	10.9	10.8	12.6	13.6
$\lambda = 630$ nm	4	$\bar{x}$	48.9	56.3	15.7	19.1	33.5	35.6	43.7
	n=9	s	13.9	12.4	5.8	5.3	12.8	7.2	28.6
	10	$\bar{x}$	47.2	49.2	13.1	18.5	27.7	18.2	37.0
	n=5	s	9.5	9.5	4.5	4.4	7.4	8.2	17.3
$\lambda = 632.8$ nm	0 (C)	$\bar{x}$	-	66.8	-	18.9	-	28.9	-
	n=14	s	-	11.8	-	5.5	-	9.3	-
	20	$\bar{x}$	77.6	73.7	21.0	33.3	28.4	46.2	36.1
	n=8	s	22.8	19.6	7.7	17.6	8.8	29.2	14.9
$\lambda = 630$ nm	20	$\bar{x}$	66.2	64.3	25.6	21.8	35.2	34.0	31.6
	n=7	s	17.5	14.8	11.9	8.1	13.6	12.4	14.6
$\lambda = 514.5$ nm	0 (C)	$\bar{x}$	-	46.9	-	-	-	28.2	-
	n=16	s	-	24.0	-	-	-	10.0	-
	4	$\bar{x}$	38.6	36.1	-	-	23.7	20.2	38.8
	n=8	s	13.0	5.7	-	-	7.4	9.3	17.5
	10	$\bar{x}$	40.1	39.5	-	-	27.3	26.7	29.2
	n=7	s	8.3	5.0	-	-	7.9	5.4	15.6
$\lambda = 514.5$ nm	20	$\bar{x}$	29.5	31.7	-	-	28.4	28.4	27.1
	n=9	s	6.5	2.4	-	-	7.1	12.3	14.0
$\lambda = 540$ nm	4	$\bar{x}$	37.2	32.3	-	-	25.1	20.0	29.2
	n=7	s	7.7	6.0	-	-	4.0	7.4	21.1
	10	$\bar{x}$	38.3	40.9	-	-	32.1	28.6	39.3
	n=8	s	5.7	19.8	-	-	13.6	7.2	28.5
$\lambda = 540$ nm	20	$\bar{x}$	35.9	32.9	-	-	32.6	29.2	15.2
	n=8	s	5.5	3.9	-	-	3.3	7.1	7.4

Tabelle V und VI : Wundgrößenrelation in verschiedenen Zeitintervallen der Wundheilung (in % der Wundgröße am Beginn des jeweiligen Intervalles) bei täglicher Exposition mit Rot- und Grünlicht. (C = unabhängige, K = abhängige Kontrollen)

		m_1		m_2		
DS J/cm ²		$\bar{x}$ s		$\bar{x}$ s		
		exp		exp		
$\lambda = 632.8 \text{ nm}$	0 (C)	exp	29.7	5.9	62.8	73.2
	n=7	K	27.4	8.5	44.1	37.6
	4	exp	25.2	4.3	31.9	13.7
	n=8	K	25.9	6.4	42.1	23.5
	10	exp	40.3	7.4	63.5	45.7
	n=9	K	41.7	11.1	55.5	21.2
$\lambda = 630 \text{ nm}$	4	exp	47.8	6.3	75.4	19.5
	n=8	K	47.6	16.5	80.3	27.6
	10	exp	49.1	8.7	79.4	45.7
	n=5	K	48.4	7.8	69.9	12.7
$\lambda = 514.5 \text{ nm}$	0 (C)	exp	49.9	11.4	47.1	9.9
	n=8	K	51.2	10.1	47.5	10.1
	4	exp	48.0	7.1	53.2	10.1
	n=8	K	60.1	23.7	44.4	9.8
	10	exp	36.6	4.6	46.8	15.5
	n=6	K	44.8	14.1	46.2	10.0
	20	exp	43.2	8.9	46.6	13.3
	n=9	K	41.8	4.8	52.0	18.4
$\lambda = 540 \text{ nm}$	4	exp	56.1	11.9	38.8	14.1
	n=7	K	44.9	7.2	66.0	25.0
	10	exp	47.2	12.7	48.3	14.2
	n=8	K	46.7	16.0	38.9	12.8
	20	exp	42.5	4.7	45.6	15.5
	n=8	K	43.7	7.9	53.6	7.8

Tabelle VII und VIII : Elastizitätsequivalente m_1 und m_2 (in p/mm) errechnet aus den Kraft-Dehnungs-Kurven des Narbengewebes nach täglicher Exposition mit Rot- und Grünlicht.

	DS J/cm ²	F ₁		
			$\bar{y}$	s
$\lambda = 632,8 \text{ nm}$	0 (C) n=7	exp	267	79
		K	264	75
	4 n=8	exp	269	83
		K	268	61
	10 n=9	exp	266	60
		K	267	62
$\lambda = 630 \text{ nm}$	4 n=8	exp	254	42
		K	234	62
	10 n=5	exp	278	73
		K	257	71
$\lambda = 514,5 \text{ nm}$	0 (C) n=8	exp	281	47
		K	178	38
	4 n=8	exp	296	74
		K	162	44
	10 n=6	exp	230	54
		K	203	69
$\lambda = 540 \text{ nm}$	20 n=9	exp	324	71
		K	217	51
	4 n=7	exp	236	36
		K	232	78
$\lambda = 540 \text{ nm}$	10 n=8	exp	253	58
		K	185	50
	20 n=8	exp	285	65
		K	244	54

Tabelle IX und X : Reißkräfte F₁ (in p) des Narbengewebes nach täglicher Exposition der Wunden mit Rot- und Grünlicht. (C = unabhängige, K = abhängige, kontralaterale Kontrollen)

C u r r i c u l u m v i t a e

Ich, Jan S. Kana, bin als Sohn des Ingénieurs Jan Kana und seiner Ehefrau Hana, geborene Sarounova, am 29. Oktober 1952 in Kremsier/Mähren geboren. Von 1959 bis 1968 habe ich die 'Mikolas-Ales-Grundschule' in Prag 6 besucht. Danach studierte ich am naturwissenschaftlichen Zweig des Gymnasiums in Prag 6 und legte dort am 1. Juni 1972 die Abiturprüfung ab. Seit 1972 habe ich an der Fakultät der allgemeinen Medizin - Karls-Universität zu Prag - Medizin studiert. Von diesem Studium habe ich zehn Semester mit entsprechenden Prüfungen absolviert. 1977 nach dem Erscheinen der Charta '77 habe ich Prag verlassen. Nach einem kurzen Aufenthalt in Dänemark, wo ich im Horsens-Spital als clinical clerk tätig war, kam ich nach Deutschland, wo mir politisches Asyl gewährt wurde. Ich nahm im Sommersemester 1978 das Medizinstudium an der Philipps-Universität in Marburg wieder auf und legte im März 1979 das zweite Staatsexamen in Medizin ab. Zur Zeit befinde ich mich in der Ausbildung des 'Praktischen Jahres', für das ich Ophthalmologie als Wahlfach belegt habe. Dieser Ausbildungsabschnitt geht mit dem dritten Staatsexamen im März 1980 zu Ende.

WATER RIVER RESERVATION

OF COLORADO

IN THE STATE OF

THE UNITED STATES

OF AMERICA

Papyrus-Druck GmbH Berlin ☎ 3416451
Dissertationen